

# Document made available under the Patent Cooperation Treaty (PCT)

International application number: PCT/JP05/002971

International filing date: 17 February 2005 (17.02.2005)

Document type: Certified copy of priority document

Document details: Country/Office: JP  
Number: 2004-294347  
Filing date: 06 September 2004 (06.09.2004)

Date of receipt at the International Bureau: 28 April 2005 (28.04.2005)

Remark: Priority document submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b)



World Intellectual Property Organization (WIPO) - Geneva, Switzerland  
Organisation Mondiale de la Propriété Intellectuelle (OMPI) - Genève, Suisse

日 本 国 特 許 庁  
JAPAN PATENT OFFICE

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日  
Date of Application: 2 0 0 4 年 9 月 6 日

出 願 番 号  
Application Number: 特 願 2 0 0 4 - 2 9 4 3 4 7

パリ条約による外国への出願  
に用いる優先権の主張の基礎  
となる出願の国コードと出願  
番号  
J P 2 0 0 4 - 2 9 4 3 4 7  
The country code and number  
of your priority application,  
to be used for filing abroad  
under the Paris Convention, is

出 願 人  
Applicant(s): 参天製薬株式会社

2 0 0 5 年 4 月 1 3 日

特許庁長官  
Commissioner,  
Japan Patent Office

小 川



【書類名】 特許願  
【整理番号】 P040467  
【提出日】 平成16年 9月 6日  
【あて先】 特許庁長官殿  
【国際特許分類】 C07C321/16  
【発明者】  
    【住所又は居所】 奈良県生駒市高山町8916-16 参天製薬株式会社 研究所内  
    【氏名】 本田 崇宏  
【発明者】  
    【住所又は居所】 奈良県生駒市高山町8916-16 参天製薬株式会社 研究所内  
    【氏名】 田島 久嗣  
【発明者】  
    【住所又は居所】 奈良県生駒市高山町8916-16 参天製薬株式会社 研究所内  
    【氏名】 川島 健二  
【発明者】  
    【住所又は居所】 奈良県生駒市高山町8916-16 参天製薬株式会社 研究所内  
    【氏名】 岡本 和義  
【発明者】  
    【住所又は居所】 奈良県生駒市高山町8916-16 参天製薬株式会社 研究所内  
    【氏名】 山本 実  
【特許出願人】  
    【識別番号】 000177634  
    【氏名又は名称】 参天製薬株式会社  
【代理人】  
    【識別番号】 100083149  
    【弁理士】  
    【氏名又は名称】 日比 紀彦  
【代理人】  
    【識別番号】 100060874  
    【弁理士】  
    【氏名又は名称】 岸本 瑛之助  
【代理人】  
    【識別番号】 100079038  
    【弁理士】  
    【氏名又は名称】 渡邊 彰  
    【電話番号】 06-6252-2436  
    【連絡先】 担当  
【代理人】  
    【識別番号】 100069338  
    【弁理士】  
    【氏名又は名称】 清末 康子  
【先の出願に基づく優先権主張】  
    【出願番号】 特願2004- 39862  
    【出願日】 平成16年 2月17日

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 189822

【納付金額】 16,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 特許請求の範囲 1

【物件名】 明細書 1

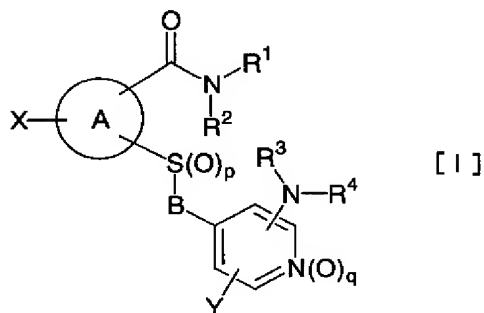
【物件名】 要約書 1

【包括委任状番号】 9903688



【請求項 1】

【化 1】



Bはアルキレン基を示し；

$R^1$  と  $R^2$  は一緒になって、置換または無置換複素環基を形成してもよく；

$R^3$  と  $R^4$  は一緒になって、置換または無置換複素環基を形成してもよく：

XおよびYは同一または異なって、水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、置換若しくは無置換アルコキシ基、置換若しくは無置換アリールオキシ基、置換若しくは無置換アルキル基、置換若しくは無置換シクロアルキル基、置換若しくは無置換アリール基、置換若しくは無置換アルキルアミノ基、置換若しくは無置換アリールアミノ基、メルカプト基、置換若しくは無置換アルキルチオ基、置換若しくは無置換アリールチオ基、カルボキシ基またはそのエステル若しくはそのアミド、シアノ基、およびニトロ基から選択される1または複数の基を示し；

R<sup>6</sup> は水素原子、置換若しくは無置換アルキル基、または置換若しくは無置換アリール基を示し；

$p$  は 0、1 または 2 を示し；

$q$  は 0 または 1 を示す。]

【請求項 2】

【請求項 3】

一般式【I】において、芳香族複素六員環がピリジン環、ピリダジン環、ピリミジン環、ピラジン環、【1，2，3】トリアジン環、【1，2，4】トリアジン環若しくは【1，

2, 3, 4] テトラジン環を示す請求項 1 記載の化合物またはその塩。

【請求項 4】

一般式【I】において、シクロアルカン環がシクロペンタン環、シクロヘキサン環、シクロヘプタン環若しくはシクロオクタン環を示す請求項 1 記載の化合物またはその塩。

【請求項 5】

一般式【I】において、環 A がベンゼン環を示す請求項 1 記載の化合物またはその塩。

【請求項 6】

一般式【I】において、環 A がピロール環、ピラゾール環、イミダゾール環、【1, 2, 3】トリアゾール環、フラン環、チオフェン環、オキサゾール環、イソオキサゾール環、チアゾール環、イソチアゾール環、テトラヒドロインドール環、テトラヒドロベンゾフラン環若しくはテトラヒドロベンゾ【b】チオフェン環を示す請求項 1 記載の化合物またはその塩。

【請求項 7】

一般式【I】において、環 A がピラゾール環、フラン環、チオフェン環若しくはテトラヒドロベンゾ【b】チオフェン環を示す請求項 1 記載の化合物またはその塩。

【請求項 8】

一般式【I】において、環 A がピリジン環、ピリダジン環、ピリミジン環、ピラジン環、【1, 2, 3】トリアジン環、【1, 2, 4】リアジン環、【1, 2, 3, 4】テトラジン環、テトラヒドロキノリン環、テトラヒドロイソキノリン環、テトラヒドロキノキサリン環若しくはテトラヒドロシンノリン環を示す請求項 1 記載の化合物またはその塩。

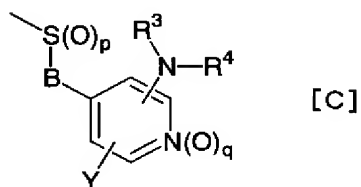
【請求項 9】

一般式【I】において、環 A がピリジン環若しくはピラジン環を示す請求項 1 記載の化合物またはその塩。

【請求項 10】

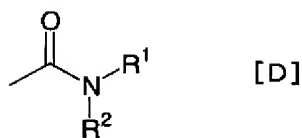
一般式【I】において、  
部分構造【C】

【化 2】



と部分構造【D】

【化 3】



が環 A 上の隣接する炭素原子に結合している請求項 1～9 記載の化合物またはその塩。

【請求項 11】

一般式【I】において、部分構造【C】と部分構造【D】が環 A 上の隣接する炭素原子に結合しており、かつ、部分構造【C】または部分構造【D】が環 A 上のヘテロ原子の  $\alpha$  位に位置する炭素原子と結合している請求項 6～9 記載の化合物またはその塩。

【請求項 12】

一般式【I】において、

$R^1$  および  $R^2$  が同一または異なって、水素原子、置換若しくは無置換アリール基、または置換若しくは無置換複素環基を示し；

$R^3$  および  $R^4$  が同一または異なって、水素原子、置換若しくは無置換アルキル基、無置

換シクロアルキル基、置換若しくは無置換アリール基、置換若しくは無置換複素環基、またはZ-R<sup>5</sup>を示し；

R<sup>3</sup>とR<sup>4</sup>が一緒になって、置換または無置換複素環基を形成してもよく；

R<sup>5</sup>が置換若しくは無置換アルキル基、置換若しくは無置換アリール基、または置換若しくは無置換複素環基を示し；

XおよびYが水素原子を示し；

ZがCO、COO、CONR<sup>6</sup>またはSO<sub>2</sub>を示し；

R<sup>6</sup>が水素原子を示し；

pが0を示し；

qが0を示す請求項1～11記載の化合物またはその塩。

#### 【請求項13】

一般式【I】において、

R<sup>1</sup>が置換若しくは無置換アリール基、または置換若しくは無置換複素環基を示し；

R<sup>2</sup>が水素原子を示し；

R<sup>3</sup>が水素原子、または無置換アルキル基を示し；

R<sup>4</sup>が水素原子、置換若しくは無置換アルキル基、無置換シクロアルキル基、置換若しくは無置換アリール基、置換若しくは無置換複素環基、またはZ-R<sup>5</sup>を示し；

R<sup>3</sup>とR<sup>4</sup>が一緒になって、置換または無置換複素環基を形成してもよく；

R<sup>5</sup>が置換若しくは無置換アルキル基、置換若しくは無置換アリール基、または置換若しくは無置換複素環基を示す請求項12記載の化合物またはその塩。

#### 【請求項14】

・N-(3,5-ジメチルフェニル)-2-[2-(4-メチルピペラジーン-1-イル)ピリジン-4-イルメチルチオ]ピリジン-3-カルボキサミド、

・2-(2-シクロプロピルアミノピリジン-4-イルメチルチオ)-N-(3,5-ジメチルフェニル)ピリジン-3-カルボキサミド、

・2-[N-(2-ジメチルアミノエチル)-N-メチルアミノピリジン-4-イルメチルチオ]-N-(3,5-ジメチルフェニル)ピリジン-3-カルボキサミド、

・N-(3,5-ジメチルフェニル)-2-(2-モルホリノピリジン-4-イルメチルチオ)ピリジン-3-カルボキサミド、

・N-(3,5-ジメチルフェニル)-2-[2-(ピペリジン-1-イル)ピリジン-4-イルメチルチオ]ピリジン-3-カルボキサミド、

・2-[2-(4-アセチルピペラジーン-1-イル)ピリジン-4-イルメチルチオ]-N-(3,5-ジメチルフェニル)ピリジン-3-カルボキサミド、

・N-(インダン-5-イル)-2-(2-モルホリノピリジン-4-イルメチルチオ)ピリジン-3-カルボキサミド、

・2-[2-(4-アセチルピペラジーン-1-イル)ピリジン-4-イルメチルチオ]-N-(インダン-5-イル)ピリジン-3-カルボキサミド、

・N-(3,5-ジメチルフェニル)-2-(2-n-ペンチルアミノピリジン-4-イルメチルチオ)ピリジン-3-カルボキサミド、

・2-(2-tert-ブトキシカルボニルアミノピリジン-4-イルメチルチオ)-N-(3,5-ジメチルフェニル)ピリジン-3-カルボキサミド、

・2-(2-tert-ブトキシカルボニルアミノピリジン-4-イルメチルチオ)-N-(3-イソプロピルフェニル)ピリジン-3-カルボキサミド、

・2-(2-tert-ブトキシカルボニルアミノピリジン-4-イルメチルチオ)-N-(インダン-5-イル)ピリジン-3-カルボキサミド、

・2-(2-tert-ブトキシカルボニルアミノピリジン-4-イルメチルチオ)-N-(4-トリフルオロメトキシフェニル)ピリジン-3-カルボキサミド、

・2-(2-tert-ブトキシカルボニルアミノピリジン-4-イルメチルチオ)-N-(4-tert-ブチルフェニル)ピリジン-3-カルボキサミド、

・2-(2-tert-ブトキシカルボニルアミノピリジン-4-イルメチルチオ)-N-

ー（1H-インダゾール-6-イル）ピリジン-3-カルボキサミド、  
・2-【2-（N-tert-ブトキシカルボニル-N-メチルアミノ）ピリジン-4-イルメチルチオ】-N-（3,5-ジメチルフェニル）ピリジン-3-カルボキサミド、  
・2-【2-（5-シアノチアゾール-2-イルアミノ）ピリジン-4-イルメチルチオ】-N-（3,5-ジメチルフェニル）ピリジン-3-カルボキサミド  
・2-（2-アミノピリジン-4-イルメチルチオ）-N-（3,5-ジメチルフェニル）ピリジン-3-カルボキサミド、  
・2-（2-アミノピリジン-4-イルメチルチオ）-N-（3-イソプロピルフェニル）ピリジン-3-カルボキサミド、  
・2-（2-アミノピリジン-4-イルメチルチオ）-N-（インダン-5-イル）ピリジン-3-カルボキサミド、  
・2-（2-アミノピリジン-4-イルメチルチオ）-N-（4-tert-ブチルフェニル）ピリジン-3-カルボキサミド、  
・2-（2-アミノピリジン-4-イルメチルチオ）-N-（1H-インダゾール-6-イル）ピリジン-3-カルボキサミド、  
・N-（3,5-ジメチルフェニル）-2-（2-メチルアミノピリジン-4-イルメチルチオ）ピリジン-3-カルボキサミド、  
・N-（インダン-5-イル）-2-（2-メチルアミノピリジン-4-イルメチルチオ）ピリジン-3-カルボキサミド  
・2-（2-メチルアミノピリジン-4-イルメチルチオ）-N-（4-トリフルオロメトキシフェニル）ピリジン-3-カルボキサミド、  
・2-（2-アミノピリジン-4-イルメチルチオ）-N-（4-クロロフェニル）ピリジン-3-カルボキサミド、  
・2-（2-アミノピリジン-4-イルメチルチオ）-N-（4-トリフルオロメトキシフェニル）ピリジン-3-カルボキサミド、  
・2-（2-アミノピリジン-4-イルメチルチオ）-N-（イソキノリン-3-イル）ピリジン-3-カルボキサミド、  
・2-（2-アミノピリジン-4-イルメチルチオ）-N-（3,5-ジメチルフェニル）ベンザミド、  
・2-（2-アミノピリジン-4-イルメチルチオ）-N-（4-クロロフェニル）ベンザミド、  
・3-（2-アミノピリジン-4-イルメチルチオ）-N-（3,5-ジメチルフェニル）チオフェン-2-カルボキサミド、  
・2-（3-アミノピリジン-4-イルメチルチオ）-N-（3,5-ジメチルフェニル）ピリジン-3-カルボキサミド、  
・2-（2-アセチルアミノピリジン-4-イルメチルチオ）-N-（3,5-ジメチルフェニル）ピリジン-3-カルボキサミド、  
・N-（3,5-ジメチルフェニル）-2-（2-プロピオニルアミノピリジン-4-イルメチルチオ）ピリジン-3-カルボキサミド、  
・N-（3,5-ジメチルフェニル）-2-（2-トリフルオロアセチルアミノピリジン-4-イルメチルチオ）ピリジン-3-カルボキサミド、  
・N-（3,5-ジメチルフェニル）-2-（2-イソブチルアミノピリジン-4-イルメチルチオ）ピリジン-3-カルボキサミド、  
・N-（3,5-ジメチルフェニル）-2-（2-ピバロイルアミノピリジン-4-イルメチルチオ）ピリジン-3-カルボキサミド、  
・N-（3,5-ジメチルフェニル）-2-（2-トリフルオロメタンシルホニルアミノピリジン-4-イルメチルチオ）ピリジン-3-カルボキサミド、  
・2-（2-アセチルアミノピリジン-4-イルメチルチオ）-N-（4-クロロフェニル）ピリジン-3-カルボキサミド、  
・2-（2-アセチルアミノピリジン-4-イルメチルチオ）-N-（4-トリフルオロ

メトキシフェニル) ピリジン-3-カルボキサミド、

- ・ 2-[2-(N-アセチル-N-メチルアミノ)ピリジン-4-イルメチルチオ]-N-(3,5-ジメチルフェニル)ピリジン-3-カルボキサミド、
- ・ 2-(2-アセチルアミノピリジン-4-イルメチルチオ)-N-(1H-インダゾール-5-イル)ピリジン-3-カルボキサミド、
- ・ 2-(2-アセチルアミノピリジン-4-イルメチルチオ)-N-(1H-インダゾール-6-イル)ピリジン-3-カルボキサミド、
- ・ 2-(2-アセチルアミノピリジン-4-イルメチルチオ)-N-(3,4-ジメチルフェニル)ピリジン-3-カルボキサミド、
- ・ 2-(2-アセチルアミノピリジン-4-イルメチルチオ)-N-(3,5-ジメチル-4-ヒドロキシフェニル)ピリジン-3-カルボキサミド、
- ・ 2-(2-アセチルアミノピリジン-4-イルメチルチオ)-N-(4-クロロフェニル)ペンザミド、
- ・ 2-(2-アセチルアミノピリジン-4-イルメチルチオ)-N-(4-tert-ブチルフェニル)ペンザミド、
- ・ 3-(2-アセチルアミノピリジン-4-イルメチルチオ)-N-(3,5-ジメチルフェニル)チオフエン-2-カルボキサミド、
- ・ 3-(2-アセチルアミノピリジン-4-イルメチルチオ)-N-(4-クロロフェニル)チオフエン-2-カルボキサミド、
- ・ N-(3,5-ジメチルフェニル)-2-(2-メトキシアセチルアミノピリジン-4-イルメチルチオ)ピリジン-3-カルボキサミド、
- ・ 2-(2-メトキシアセチルアミノピリジン-4-イルメチルチオ)-N-(4-トリフルオロメトキシフェニル)ピリジン-3-カルボキサミド、
- ・ N-(3,5-ジメチルフェニル)-2-(3-メタンスルホニルアミノピリジン-4-イルメチルチオ)ピリジン-3-カルボキサミド、
- ・ N-(3,5-ジメチルフェニル)-2-[2-(N'-n-プロピルウレイド)ピリジン-4-イルメチルチオ]ピリジン-3-カルボキサミド、
- ・ 2-[2-(N'-tert-ブチルウレイド)ピリジン-4-イルメチルチオ]-N-(3,5-ジメチルフェニル)ピリジン-3-カルボキサミド、
- ・ 2-[2-(N'-4-クロロフェニルウレイド)ピリジン-4-イルメチルチオ]-N-(3,5-ジメチルフェニル)ピリジン-3-カルボキサミド、
- ・ N-(3,5-ジメチルフェニル)-2-(2-ホルミルアミノピリジン-4-イルメチルチオ)ピリジン-3-カルボキサミド、
- ・ N-(3,5-ジメチルフェニル)-2-(2-フェニルアミノピリジン-4-イルメチルチオ)ピリジン-3-カルボキサミド、
- ・ N-(3,5-ジメチルフェニル)-2-[2-(N'-メチルウレイド)ピリジン-4-イルメチルチオ]ピリジン-3-カルボキサミド、
- ・ 2-(2-アセトキシアセチルアミノピリジン-4-イルメチルチオ)-N-(3,5-ジメチルフェニル)ピリジン-3-カルボキサミド、
- ・ N-(3,5-ジメチルフェニル)-2-(2-ヒドロキシアセチルアミノピリジン-4-イルメチルチオ)ピリジン-3-カルボキサミド、
- ・ 2-(2-アミノアセチルアミノピリジン-4-イルメチルチオ)-N-(3,5-ジメチルフェニル)ピリジン-3-カルボキサミド、
- ・ 2-(2-アセトキシアセチルアミノピリジン-4-イルメチルチオ)-N-(4-トリフルオロメトキシフェニル)ピリジン-3-カルボキサミド、
- ・ 2-(2-ヒドロキシアセチルアミノピリジン-4-イルメチルチオ)-N-(4-トリフルオロメトキシフェニル)ピリジン-3-カルボキサミド、
- ・ 2-(2-アセトキシアセチルアミノピリジン-4-イルメチルチオ)-N-(4-クロロフェニル)ピリジン-3-カルボキサミド、
- ・ N-(4-クロロフェニル)-2-(2-ヒドロキシアセチルアミノピリジン-4-イ

ルメチルチオ)ピリジン-3-カルボキサミド、  
から選択される化合物またはその塩。

【請求項 15】

請求項 1 ～ 14 記載の化合物またはその塩を含有する医薬組成物。

【請求項 16】

請求項 1 ～ 14 記載の化合物若しくはその塩を有効成分とする血管新生が関与する疾患の治療剤。

【請求項 17】

血管新生が関与する疾患が、癌、関節リウマチ、加齢性黄斑変性、糖尿病網膜症、未熟児網膜症、網膜静脈閉塞症、ポリープ状脈絡膜血管症、糖尿病黄斑浮腫、尋常性乾癬または粥状動脈硬化である請求項 16 記載の治療剤。

【書類名】明細書

【発明の名称】置換または無置換アミノ基を導入した4-ピリジルアルキルチオ基を有する新規環式化合物

【技術分野】

【0001】

本発明は医薬として有用な置換または無置換アミノ基を導入した4-ピリジルアルキルチオ基を有する新規環式化合物またはその塩に関する。それら化合物は血管新生が関与する疾患の治療剤、特に癌、関節リウマチ、加齢性黄斑変性、糖尿病網膜症、未熟児網膜症、網膜静脈閉塞症、ポリープ状脈絡膜血管症、糖尿病黄斑浮腫、尋常性乾癬、粥状動脈硬化等の治療剤として有用である。

【背景技術】

【0002】

血管新生とは既存の血管から新しい血管ネットワークが形成される現象であり、おもに細小血管で観察される。血管新生は本来生理的な現象であり、胎生期の血管形成にとって必須であるが、成人では通常、子宮内膜、卵胞等の限られた部位や創傷治癒の過程等の限られた時期にしか観察されない。ところが、癌、関節リウマチ、加齢性黄斑変性、糖尿病網膜症、未熟児網膜症、網膜静脈閉塞症、ポリープ状脈絡膜血管症、糖尿病黄斑浮腫、尋常性乾癬、粥状動脈硬化等の疾患において病的な血管新生が発生しており、それら疾患の病態進展と密接に関係している。血管新生はその促進因子と抑制因子のバランスにより調節されており、それらのバランスが崩れることにより血管新生が発生すると考えられている（非特許文献1、非特許文献2参照）。

【0003】

血管内皮細胞増殖因子（以下、『VEGF』とする）は、血管内皮細胞表面に存在する受容体（F1t-1、KDR/F1k-1等）に特異的に作用して、血管内皮細胞の増殖、遊走、管腔形成による毛細血管ネットワークの構築を促進する因子であり、血管新生の発生において非常に重要な役割を担っている。そのため、このVEGFを阻害して、血管新生の発生を制御することにより、血管新生が関与する疾患を治療する試みが数多く報告されている。このような治療に用いる薬物として、例えば、インドリン-2-オン誘導体（特許文献1参照）、フトラジン誘導体（特許文献2参照）、キナゾリン誘導体（特許文献3参照）、アントラニル酸アミド誘導体（特許文献4参照）、2-アミノニコチン酸誘導体（特許文献5参照）等を挙げることができる。

【0004】

しかし、これらの特許文献には、4-ピリジルアルキルチオ基を有する環式化合物に関する記載はなされておらず、まして、4-ピリジルアルキルチオ基のピリジン環に置換または無置換アミノ基を導入した化合物に関する記載は一切なされていない。

【0005】

一方、置換または無置換アミノ基を導入した4-ピリジルアルキルチオ基を有する環式化合物に比較的近い化学構造を有する化合物が、非特許文献3および特許文献6に報告されている。非特許文献3に開示されている化合物は、3-ピリジルアルキルチオ基を有する安息香酸アミド誘導体に関するものであり、その用途として抗菌作用が挙げられている。また、特許文献6は、置換アルキルアミン誘導体とその医薬用途に関するもので、膨大な組み合わせの化学構造を有する化合物が開示されており、その1例として、4-ピリジルアルキルアミノ基を有する誘導体が開示されているにすぎず、置換または無置換アミノ基を導入した4-ピリジルアルキルチオ基を有する環式化合物に関する記載は全くなされていない。さらに、非特許文献3および特許文献6のいずれの文献にも、それら誘導体の血管新生阻害効果に関する記載はない。

【非特許文献1】Molecular Medicine vol. 35 臨時増刊号 「症候・病態の分子メカニズム」、中山書店、73-74（1998）

【非特許文献2】蛋白質 核酸 酵素 増刊 「最先端創薬」、共立出版、1182-1187（2000）

【非特許文献3】 I I F a r m a c o - E d . S c . , 1 8 , 2 8 8 ( 1 9 6 3 )

【特許文献1】 国際公開W 0 9 8 / 5 0 3 5 6 号パンフレット

【特許文献2】 国際公開W 0 9 8 / 3 5 9 5 8 号パンフレット

【特許文献3】 国際公開W 0 9 7 / 3 0 0 3 5 号パンフレット

【特許文献4】 国際公開W 0 0 0 / 2 7 8 1 9 号パンフレット

【特許文献5】 国際公開W 0 0 1 / 5 5 1 1 4 号パンフレット

【特許文献6】 国際公開W 0 0 2 / 0 6 6 4 7 0 号パンフレット

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0006】

置換または無置換アミノ基を導入した4-ピリジルアルキルチオ基を有する新規環式化合物の合成研究およびそれら化合物の薬理作用を見出すことは非常に興味ある課題である。

【課題を解決するための手段】

【0007】

本発明者等は、置換または無置換アミノ基を導入した4-ピリジルアルキルチオ基を有する新規環式化合物の合成研究を行い、数多くの新規化合物を創製することに成功した。

【0008】

さらに、それら化合物の薬理作用を種々研究したところ、それら化合物は血管新生阻害作用を有し、血管新生が関与する疾患の治療剤、特に癌、関節リウマチ、加齢性黄斑変性、糖尿病網膜症、未熟児網膜症、網膜静脈閉塞症、ポリープ状脈絡膜血管症、糖尿病黄斑浮腫、尋常性乾癬、粥状動脈硬化等の治療剤として有用であることを見出し、本発明を完成させた。

【発明の効果】

【0009】

本発明は、医薬として有用な置換または無置換アミノ基を導入した4-ピリジルアルキルチオ基を有する新規環式化合物またはその塩を提供する。本発明に係る新規環式化合物は、優れた血管新生阻害作用を有し、血管新生が関与する疾患、例えば、癌、関節リウマチ、加齢性黄斑変性、糖尿病網膜症、未熟児網膜症、網膜静脈閉塞症、ポリープ状脈絡膜血管症、尋常性乾癬、粥状動脈硬化、糖尿病黄斑浮腫等の治療剤として有用である。

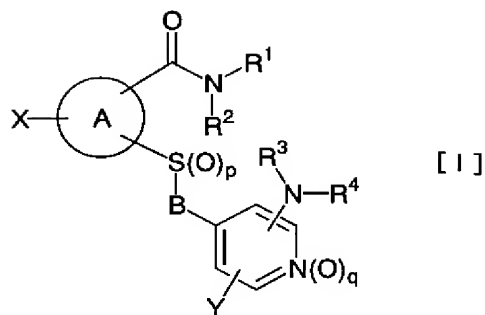
【発明を実施するための最良の形態】

【0010】

本発明は、一般式〔I〕で表される化合物またはその塩（以下、特記なき限り『本発明化合物』とする）および本発明化合物を含有する医薬に関する。本発明化合物は、4-ピリジルアルキルチオ基のピリジン環部分に置換または無置換アミノ基を導入した点に化学構造的特徴を有する。また、本発明化合物の医薬用途をより詳しく説明すると、本発明化合物を有効成分とする血管新生が関与する疾患の治療剤に関するものであり、例えば、癌、関節リウマチ、加齢性黄斑変性、糖尿病網膜症、未熟児網膜症、網膜静脈閉塞症、ポリープ状脈絡膜血管症、糖尿病黄斑浮腫、尋常性乾癬、粥状動脈硬化等の治療剤に関するものである。



【化 1】



【式中環Aはベンゼン環、またはシクロアルカン環と縮合していてもよい芳香族複素五員環若しくは芳香族複素六員環を示し；

Bはアルキレン基を示し；

R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>は同一または異なって、水素原子、ヒドロキシ基、置換若しくは無置換アルコキシ基、置換若しくは無置換アリールオキシ基、置換若しくは無置換アルキル基、置換若しくは無置換シクロアルキル基、置換若しくは無置換アリール基、置換若しくは無置換複素環基、アミノ基、置換若しくは無置換アルキルアミノ基、置換若しくは無置換アリールアミノ基、または置換若しくは無置換アシル基を示し；

R<sup>1</sup>とR<sup>2</sup>は一緒になって、置換または無置換複素環基を形成してもよく；

R<sup>3</sup>およびR<sup>4</sup>は同一または異なって、水素原子、置換若しくは無置換アルキル基、置換若しくは無置換シクロアルキル基、置換若しくは無置換アリール基、置換若しくは無置換複素環基、またはZ-R<sup>5</sup>を示し；

R<sup>3</sup>とR<sup>4</sup>は一緒になって、置換または置換複素環基を形成してもよく；

R<sup>5</sup>は水素原子、置換若しくは無置換アルキル基、置換若しくは無置換アルケニル基、置換若しくは無置換シクロアルキル基、置換若しくは無置換アリール基、または置換若しくは無置換複素環基を示し；

XおよびYは同一または異なって、水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、置換若しくは無置換アルコキシ基、置換若しくは無置換アリールオキシ基、置換若しくは無置換アルキル基、置換若しくは無置換シクロアルキル基、置換若しくは無置換アリール基、置換若しくは無置換アルキルアミノ基、置換若しくは無置換アリールアミノ基、メルカプト基、置換若しくは無置換アルキルチオ基、置換若しくは無置換アリールチオ基、カルボキシ基またはそのエステル若しくはそのアミド、シアノ基、およびニトロ基から選択される1または複数の基を示し；

ZはCO、CS、COO、COS、CONR<sup>6</sup>、CSNR<sup>6</sup>、CONR<sup>6</sup>SO<sub>2</sub>、CSNR<sup>6</sup>SO<sub>2</sub>、またはSO<sub>2</sub>を示し；

R<sup>6</sup>は水素原子、置換若しくは無置換アルキル基、または置換若しくは無置換アリール基を示し；

pは0、1または2を示し；

qは0または1を示す。】

【0011】

前記で規定した各基について、以下に詳しく説明する。

シクロアルカン環とは、炭素原子数が3～8個のシクロアルカン環を示す。具体例としてシクロプロパン環、シクロブタン環、シクロペンタン環、シクロヘキサン環、シクロヘプタン環、シクロオクタン環等が挙げられる。

芳香族複素五員環とは、窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選択される1または複数のヘテロ原子を環内に有する単環式芳香族複素五員環を示す。具体例として窒素原子を環内に有するピロール環、ピラゾール環、イミダゾール環または【1，2，3】トリアゾール環が、酸素原子を環内に有するフラン環が、硫黄原子を環内に有するチオフェン環が、窒素原子と酸素原子を環内に有するオキサゾール環またはイソオキサゾール環が、窒素

原子と硫黄原子を環内に有するチアゾール環またはイソチアゾール環が挙げられ、好ましくはピラゾール環、フラン環またはチオフェン環が、特に好ましくはチオフェン環が挙げられる。

#### 【0012】

シクロアルカン環と縮合した芳香族複素五員環とは、シクロアルカン環と芳香族複素五員環とが縮合した環を示す。

芳香族複素六員環とは、1または複数の窒素原子を環内に有する単環式芳香族複素六員環を示す。具体例としてピリジン環、ピリダジン環、ピリミジン環、ピラジン環、[1, 2, 3] トリアジン環、[1, 2, 4] トリアジン環または[1, 2, 3, 4] テトラジン環が挙げられ、好ましくはピリジン環またはピラジン環が、特に好ましくはピリジン環が挙げられる。

#### 【0013】

シクロアルカン環と縮合した芳香族複素六員環とは、シクロアルカン環と芳香族複素六員環とが縮合した環を示す。

#### 【0014】

アルキレンとは、炭素原子数1～6個の直鎖または分枝のアルキレンを示す。具体例として、メチレン、エチレン、トリメチレン、テトラメチレン、ペンタメチレン、ヘキサメチレン、メチルメチレン、ジメチルメチレン、プロピレン、2-メチルトリメチレン等が挙げられる。

#### 【0015】

アルコキシとは、炭素原子数1～6個の直鎖または分枝のアルコキシを示す。具体例としてメトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、n-ブトキシ、n-ペントキシ、n-ヘキシルオキシ、イソプロポキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、tert-ブトキシ、イソペントキシ等が挙げられる。

#### 【0016】

アルキルとは、炭素原子数1～6個の直鎖または分枝のアルキルを示す。具体例としてメチル、エチル、n-プロピル、n-ブチル、n-ペンチル、n-ヘキシル、イソプロピル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、イソペンチル等が挙げられる。

#### 【0017】

シクロアルキルとは、炭素原子数が3～8個のシクロアルキルを示す。具体例としてシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘブチル、シクロオクチル等が挙げられる。

#### 【0018】

アリールとは、炭素原子数が6～14個の単環式若しくは縮合多環式芳香族炭化水素またはそれらとシクロアルカン環の縮合により形成される縮合多環式炭化水素を示す。単環式芳香族炭化水素の具体例としてフェニルが、縮合多環式芳香族炭化水素の具体例としてナフチル、アントリル、フェナントリル等が、縮合多環式炭化水素の具体例としてインダン、テトラヒドロナフタレン、テトラヒドロアントラセン等が挙げられる。

#### 【0019】

アリールオキシとは、炭素原子数が6～14個の単環式芳香族炭化水素オキシ若しくは縮合多環式芳香族炭化水素オキシまたはそれらとシクロアルカン環の縮合により形成される縮合多環式炭化水素オキシを示す。単環式芳香族炭化水素オキシの具体例としてフェリキシが、縮合多環式芳香族炭化水素の具体例としてナフチルオキシ、アントリルオキシ、フェナントリルオキシ等が、縮合多環式炭化水素の具体例としてインダンオキシ、テトラヒドロナフタレンオキシ、テトラヒドロアントラセンオキシ等が挙げられる。

#### 【0020】

複素環とは、窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選択される1または複数のヘテロ原子を環内に有する飽和若しくは不飽和の単環式複素環または縮合多環式複素環を示す。

#### 【0021】

飽和の単環式複素環の具体例として、窒素原子を環内に有するピロリジン、ピラゾリジ

ン、イミダゾリジン、トリアゾリジン、ピペリジン、ヘキサヒドロピリダジン、ヘキサヒドロピリミジン、ピペラジン、ホモピペリジン、ホモピペラジン等が、酸素原子を環内に有するテトラヒドロフラン、テトラヒドロピラン等が、硫黄原子を環内に有するテトラヒドロチオフエン、テトラヒドロチオピラン等が、窒素原子と酸素原子を環内に有するオキサゾリジン、イソオキサゾリジン、モルホリン等が、窒素原子と硫黄原子を環内に有するチアゾリジン、イソチアゾリジン、チオモルホリン等が挙げられる。

#### 【0022】

また、それらの飽和の単環式複素環はベンゼン環等と縮合してジヒドロインドール、ジヒドロインダゾール、ジヒドロベンゾイミダゾール、テトラヒドロキノリン、テトラヒドロイソキノリン、テトラヒドロシンノリン、テトラヒドロフタラジン、テトラヒドロキナゾリン、テトラヒドロキノキサリン、ジヒドロベンゾフラン、ジヒドロイソベンゾフラン、クロマン、イソクロマン、ジヒドロベンゾチオフエン、ジヒドロイソベンゾチオフエン、チオクロマン、イソチオクロマン、ジヒドロベンゾオキサゾール、ジヒドロベンゾイソオキサゾール、ジヒドロベンゾオキサジン、ジヒドロベンゾチアゾール、ジヒドロベンゾイソチアゾール、ジヒドロベンゾチアジン、キサンテン、4a-カルバゾール、ペリミジン等の縮合多環式複素環を形成してもよい。

#### 【0023】

不飽和の単環式複素環の具体例として、窒素原子を環内に有するジヒドロピロール、ピロール、ジヒドロピラゾール、ピラゾール、ジヒドロイミダゾール、イミダゾール、ジヒドロトリアゾール、トリアゾール、テトラヒドロピリジン、ジヒドロピリジン、ピリジン、テトラヒドロピリダジン、ジヒドロピリダジン、ピリダジン、テトラヒドロピリミジン、ジヒドロピリミジン、ピリミジン、テトラヒドロピラジン、ジヒドロピラジン、ピラジン等が、酸素原子を環内に有するジヒドロフラン、フラン、ジヒドロピラン、ピラン等が、硫黄原子を環内に有するジヒドロチオフエン、チオフエン、ジヒドロチオピラン、チオピラン等が、窒素原子と酸素原子を環内に有するジヒドロオキサゾール、オキサゾール、ジヒドロイソオキサゾール、イソオキサゾール、ジヒドロオキサジン、オキサジン、等が、窒素原子と硫黄原子を環内に有するジヒドロチアゾール、チアゾール、ジヒドロイソチアゾール、イソチアゾール、ジヒドロチアジン、チアジン等が挙げられる。

#### 【0024】

また、それらの不飽和の単環式複素環はベンゼン環等と縮合してインドール、インダゾール、ベンゾイミダゾール、ベンゾトリアゾール、ジヒドロキノリン、キノリン、ジヒドロイソキノリン、イソキノリン、フェナントリジン、ジヒドロシンノリン、シンノリン、ジヒドロフタラジン、フタラジン、ジヒドロキナゾリン、キナゾリン、ジヒドロキノキサリン、キノキサリン、ベンゾフラン、イソベンゾフラン、クロメン、イソクロメン、ベンゾチオフエン、イソベンゾチオフエン、チオクロメン、イソチオクロメン、ベンゾオキサゾール、ベンゾイソオキサゾール、ベンゾオキサジン、ベンゾチアゾール、ベンゾイソチアゾール、ベンゾチアジン、フェノキサンチン、カルバゾール、 $\beta$ -カルボリン、フェナントリジン、アクリジン、フェナントロリン、フェナジン、フェノチアジン、フェノキサジン等の縮合多環式複素環を形成してもよい。

#### 【0025】

アルキルアミノとは、モノまたはジアルキルアミノを示す。モノアルキルアミノの具体例としてメチルアミノ、エチルアミノ等が、ジアルキルアミノの具体例としてエチルメチルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、ジヘキシルアミノ等が挙げられる。

#### 【0026】

アリールアミノとは、モノまたはジアリールアミノを示す。モノアリールアミノの具体例としてフェニルアミノ、ナフチルアミノ、エチルフェニルアミノ等が、ジアリールアミノの具体例としてジフェニルアミノ等が挙げられる。

#### 【0027】

アシルとは、ヒドロカルボニル、アルキルカルボニル、シクロアルキルカルボニル、アリールカルボニルまたは複素環カルボニルを示す。ヒドロカルボニルの具体例としてホル

ミルが、アルキルカルボニルの具体例としてアセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、バレリル、イソバレリル、ピバロイル、モノクロロアセチル、トリフルオロアセチル等が、シクロアルキルカルボニルの具体例としてシクロペンタンカルボニル、シクロヘキサンカルボニル等が、アリアルカルボニルの具体例としてベンゾイル、ナフトイル、トルオイル等が、複素環カルボニルの具体例としてフロイル、テノイル、ピコリノイル、ニコチノイル、イソニコチノイル等が挙げられる。

#### 【0028】

アルケニルとは、炭素原子数が2～6個の直鎖または分枝のアルケニルを示す。具体例としてビニル、アリル、プロペニル、ブテニル、ペンテニル、ヘキセニル、エチルプロペニル、メチルブテニル等が挙げられる。

#### 【0029】

ハロゲンとは、フッ素、塩素、臭素またはヨウ素を示す。

#### 【0030】

カルボキシ基のエステルとは、アルキルアルコール、アリアルアルコール等とのエステルを示す。アルキルアルコールの具体例としてメタノール、エタノール、プロパノール、ブタノール、ベンジルアルコール、フェネチルアルコール等が挙げられる。アリアルアルコールの具体例としてフェノール、ナフトール、アントロール、クレゾール、キシレノール等が挙げられる。

#### 【0031】

カルボキシ基のアミドとは、アルキルアミン、シクロアルキルアミン、アリアルアミン、複素環アミン等とのアミドを示す。アルキルアミンの具体例としてメチルアミン、エチルアミン、エチルメチルアミン、ジメチルアミン、ジエチルアミン、ベンジルアミン等が、シクロアルキルアミンの具体例としてシクロペンチルアミン、シクロヘキシルアミン、シクロヘキシルメチルアミン等が、アリアルアミンの具体例としてアニリン、ナフチルアミン、ジフェニルアミン、エチルフェニルアミン、アニシジン、トルイジン等が、複素環アミンの具体例としてベンゾフランアミン、キノリルアミン等が挙げられる。

#### 【0032】

アルキルチオとは、炭素原子数1～6個の直鎖または分枝のアルキルチオを示す。具体例としてメチルチオ、エチルチオ、n-プロピルチオ、n-ブチルチオ、n-ペンチルチオ、n-ヘキシルチオ、イソプロピルチオ、イソブチルチオ、sec-ブチルチオ、tert-ブチルチオ、イソペンチルチオ等が挙げられる。

#### 【0033】

アリアルチオとは、炭素原子数が6～14個の単環式芳香族炭化水素チオ若しくは縮合多環式芳香族炭化水素チオまたはそれらとシクロアルカン環の縮合により形成される縮合多環式炭化水素チオを示す。単環式芳香族炭化水素チオの具体例としてフェニルチオが、縮合多環式芳香族炭化水素チオの具体例としてナフチルチオ、アントリルチオ、フェナントリルチオが、縮合多環式炭化水素チオの具体例としてインダンチオ、テトラヒドロナフチルチオ、テトラヒドロアントリルチオ等が挙げられる。

#### 【0034】

置換アルコキシ基とは、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、アルコキシ基、アリアル基で置換されたアルコキシ基、アリアルオキシ基、シクロアルキル基、アリアル基、アルコキシ基で置換されたアリアル基、複素環基、アミノ基、アルキルアミノ基、アリアルアミノ基、メルカプト基、アルキルチオ基、アリアルチオ基、カルボキシ基またはそのエステル若しくはそのアミド、シアノ基、およびニトロ基から選択される1または複数の基を置換基として有するアルコキシ基を示す。

#### 【0035】

置換アリアルオキシ基とは、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、アルコキシ基、アリアルオキシ基、アルキル基、シクロアルキル基、アリアル基、複素環基、アミノ基、アルキルアミノ基、アリアルアミノ基、メルカプト基、アルキルチオ基、アリアルチオ基、カルボキシ基またはそのエステル若しくはそのアミド、ホルミル基、アルキルカルボニル基、アリ

ールカルボニル基、シアノ基、およびニトロ基から選択される 1 または複数の基を置換基として有するアリールオキシ基を示す。

#### 【0036】

置換アルキル基とは、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、アルコキシ基、アリールオキシ基、シクロアルキル基、アルケニル基、アリール基、ハロゲン原子で置換されたアリール基、複素環基、アミノ基、アルキルアミノ基、アリールアミノ基、メルカプト基、アルキルチオ基、アリールチオ基、カルボキシ基またはそのエステル若しくはそのアミド、ホルミル基、アルキルカルボニル基、アリールカルボニル基、シアノ基、およびニトロ基から選択される 1 または複数の基を置換基として有するアルキル基を示す。

#### 【0037】

置換シクロアルキル基とは、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、アルコキシ基、アリールオキシ基、アルキル基、シクロアルキル基、アリール基、複素環基、アミノ基、アルキルアミノ基、アリールアミノ基、メルカプト基、アルキルチオ基、アリールチオ基、カルボキシ基またはそのエステル若しくはそのアミド、ホルミル基、アルキルカルボニル基、アリールカルボニル基、シアノ基、およびニトロ基から選択される 1 または複数の基を置換基として有するシクロアルキル基を示す。

#### 【0038】

置換アリール基とは、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、アルコキシ基、ハロゲン原子で置換されたアルコキシ基、アリールオキシ基、アルキル基、ハロゲン原子で置換されたアルキル基、シクロアルキル基、アリール基、複素環基、アミノ基、アルキルアミノ基、アリールアミノ基、メルカプト基、アルキルチオ基、アリールチオ基、カルボキシ基またはそのエステル若しくはそのアミド、カルボニル基（オキシ基）、ホルミル基、アルキルカルボニル基、アリールカルボニル基、チオカルボニル基（チオキシ基）、シアノ基、およびニトロ基から選択される 1 または複数の基を置換基として有するアリール基を示す。

#### 【0039】

置換複素環基とは、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、アルコキシ基、ハロゲン原子で置換されたアルコキシ基、アリールオキシ基、アルキル基、ハロゲン原子で置換されたアルキル基、シクロアルキル基、アリール基、複素環基、アミノ基、アルキルアミノ基、アリールアミノ基、メルカプト基、アルキルチオ基、アリールチオ基、カルボキシ基またはそのエステル若しくはそのアミド、カルボニル基（オキシ基）、ホルミル基、アルキルカルボニル基、アリールカルボニル基、チオカルボニル基（チオキシ基）、シアノ基、およびニトロ基から選択される 1 または複数の基を置換基として有する複素環基を示す。

#### 【0040】

置換アルキルアミノ基とは、そのアルキル部分が、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、アルコキシ基、アリールオキシ基、シクロアルキル基、アリール基、複素環基、アミノ基、アルキルアミノ基、アリールアミノ基、メルカプト基、アルキルチオ基、アリールチオ基、カルボキシ基またはそのエステル若しくはそのアミド、ホルミル基、アルキルカルボニル基、アリールカルボニル基、シアノ基、およびニトロ基から選択される 1 または複数の基を置換基として有するアミノ基を示す。

#### 【0041】

置換アリールアミノ基とは、そのアリール部分が、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、アルコキシ基、アリールオキシ基、アルキル基、シクロアルキル基、アリール基、複素環基、アミノ基、アルキルアミノ基、アリールアミノ基、メルカプト基、アルキルチオ基、アリールチオ基、カルボキシ基またはそのエステル若しくはそのアミド、カルボニル基（オキシ基）、ホルミル基、アルキルカルボニル基、アリールカルボニル基、チオカルボニル基（チオキシ基）、シアノ基、およびニトロ基から選択される 1 または複数の基を置換基として有するアミノ基を示す。

#### 【0042】

置換アシル基とは、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、アルコキシ基、アリールオキシ基、シクロアルキル基、アリール基、複素環基、アミノ基、アルキルアミノ基、アリールアミ

ノ基、メルカプト基、アルキルチオ基、アリールチオ基、カルボキシ基またはそのエステル若しくはそのアミド、ホルミル基、アルキルカルボニル基、アリールカルボニル基、シアノ基、およびニトロ基から選択される1または複数の基を置換基として有するアシル基を示す。

#### 【0043】

置換アルケニル基とは、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、アルコキシ基、アリールオキシ基、シクロアルキル基、アリール基、複素環基、アミノ基、アルキルアミノ基、アリールアミノ基、カルボキシ基またはそのエステル若しくはそのアミド、ホルミル基、アルキルカルボニル基、アリールカルボニル基、シアノ基、およびニトロ基から選択される1または複数の基を置換基として有するアルキルチオ基を示す。

#### 【0044】

置換アルキルチオ基とは、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、アルコキシ基、アリール基で置換されたアルコキシ基、アリールオキシ基、シクロアルキル基、アリール基、アルコキシ基で置換されたアリール基、複素環基、アミノ基、アルキルアミノ基、アリールアミノ基、カルボキシ基またはそのエステル若しくはそのアミド、ホルミル基、アルキルカルボニル基、アリールカルボニル基、シアノ基、およびニトロ基から選択される1または複数の基を置換基として有するアルキルチオ基を示す。

#### 【0045】

置換アリールチオ基とは、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、アルコキシ基、アリールオキシ基、アルキル基、シクロアルキル基、アリール基、複素環基、アミノ基、アルキルアミノ基、アリールアミノ基、カルボキシ基またはそのエステル若しくはそのアミド、ホルミル基、アルキルカルボニル基、アリールカルボニル基、シアノ基、およびニトロ基から選択される1または複数の基を置換基として有するアリールチオ基を示す。

#### 【0046】

本発明化合物が遊離のヒドロキシ基、アミノ基、アルキルアミノ基、アリールアミノ基またはメルカプト基を置換基として有する場合、それらの置換基は保護基で保護されていてもよい。また、複素環基が窒素原子を有する場合も、該窒素原子は保護基で保護されていてもよい。

#### 【0047】

ヒドロキシ基の保護基とは、メチル基、メトキシメチル基、ベンジル基、4-メトキシフェニルメチル基、アリル基等の置換若しくは無置換アルキル基または無置換アルケニル基；3-ブromotetraヒドロピラニル基、テトラヒドロピラニル基、テトラヒドロフラニル基等の置換若しくは無置換複素環基；アセチル基、トリフルオロアセチル基、ベンゾイル基、4-クロロベンゾイル基等の置換若しくは無置換アルキルカルボニル基または置換若しくは無置換アリールカルボニル基；メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、イソブトキシカルボニル基、tert-ブトキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基、p-メトキシベンジルオキシカルボニル基、9-フルオレニルメトキシカルボニル基、ビニルオキシカルボニル基、アリルオキシカルボニル基、フェニルオキシカルボニル基、p-ニトロフェニルオキシカルボニル基等の置換若しくは無置換アルキルオキシカルボニル基、無置換アルケニルオキシカルボニル基または置換若しくは無置換アリールオキシカルボニル基；トリメチルシリル基、トリエチルシリル基、トリイソプロピルシリル基、tert-ブチルジメチルシリル基、tert-ブチルジフェニルシリル基等の置換シリル基；等の保護基として汎用されるものを示す。

#### 【0048】

アミノ基、アルキルアミノ基、アリールアミノ基または複素環基が窒素原子を環内に有する場合における窒素原子の保護基とは、アリル基等の無置換アルケニル基；ホルミル基等のヒドロカルボニル基；アセチル基、トリクロロアセチル基、トリフルオロアセチル基、ベンゾイル基、4-クロロベンゾイル基、ピコリノイル基等の置換若しくは無置換アルキルカルボニル基、置換若しくは無置換アリールカルボニル基または無置換複素環カルボニル基；メトキシカルボニル基、イソブトキシカルボニル基、tert-ブトキシカルボ

ニル基、2, 2, 2-トリクロロエトキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基、ジフェニルメトキシカルボニル基、フェノキシカルボニル基、m-ニトロフェノキシカルボニル基等の置換若しくは無置換アルキルオキシカルボニルまたは置換若しくは無置換アリールオキシカルボニル基；メチルスルホニル基、ベンジルスルホニル基、フェニルスルホニル基、4-クロロフェニルスルホニル基、トリルスルホニル基、2, 4, 6-トリメチルフェニルスルホニル基等の置換若しくは無置換アルキルスルホニル基または置換若しくは無置換アリールスルホニル基；等の保護基として汎用されるものを示す。

#### 【0049】

メルカプト基の保護基とは、メチル基、メトキシメチル基、ベンジル基、4-メトキシフェニルメチル基、アリル基等の置換若しくは無置換アルキル基または無置換アルケニル基；3-ブロモテトラヒドロピラニル基、テトラヒドロピラニル基、テトラヒドロフラニル基等の置換若しくは無置換複素環基；アセチル基、トリフルオロアセチル基、ベンゾイル基、4-クロロベンゾイル基等の置換若しくは無置換アルキルカルボニル基または置換若しくは無置換アリールカルボニル基；メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、イソブトキシカルボニル基、tert-ブトキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基、p-メトキシベンジルオキシカルボニル基、9-フルオレニルメトキシカルボニル基、ビニルオキシカルボニル基、アリルオキシカルボニル基、フェニルオキシカルボニル基、p-ニトロフェニルオキシカルボニル基等の置換若しくは無置換アルキルオキシカルボニル基、無置換アルケニルオキシカルボニル基または置換若しくは無置換アリールオキシカルボニル基；等の保護基として汎用されるものを示す。

#### 【0050】

本発明でいう『複数の基』は、それぞれの基が同一であっても異なるものであってもよい。また、水素原子やハロゲン原子も『基』の中に含まれる。

#### 【0051】

本発明化合物における『塩』とは、医薬として許容される塩であれば、特に制限はなく、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硝酸、硫酸、リン酸等の無機酸との塩、酢酸、フマル酸、マレイン酸、コハク酸、クエン酸、酒石酸、アジピン酸、乳酸、メタンスルホン酸、トリフルオロメタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸等の有機酸との塩、リチウム、ナトリウム、カリウム等のアルカリ金属との塩、カルシウム、マグネシウム等のアルカリ土類金属との塩、アンモニア、ヨウ化メチル等との四級塩等が挙げられる。

#### 【0052】

本発明化合物に幾何異性体または光学異性体が存在する場合は、それらの異性体も本発明の範囲に含まれる。

#### 【0053】

また、本発明化合物は水和物または溶媒和物の形態をとっていてもよい。

さらに、本発明化合物にプロトン互変異性が存在する場合には、それらの互変異性体も本発明に含まれる。

#### 【0054】

(1) 本発明化合物における好ましい例として、下記 i) ~ i i i) が挙げられる。

#### 【0055】

i) 一般式【I】において、環Aがベンゼン環である化合物。

#### 【0056】

i i) 一般式【I】において、環Aがピロール環、ピラゾール環、イミダゾール環、[1, 2, 3]トリアゾール環、フラン環、チオフェン環、オキサゾール環、イソオキサゾール環、チアゾール環、イソチアゾール環、テトラヒドロインドール環、テトラヒドロベンゾフラン環およびテトラヒドロベンゾ[b]チオフェン環から選択される化合物。環Aはピラゾール環、フラン環、チオフェン環またはテトラヒドロベンゾ[b]チオフェン環がより好ましく、チオフェン環であることが特に好ましい。

#### 【0057】

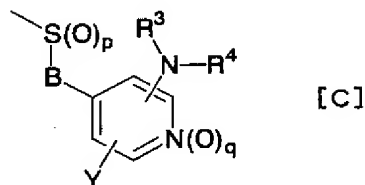
i i i) 一般式【I】において、環Aがピリジン環、ピリダジン環、ピリミジン環、ピラ

ジン環、【1, 2, 3】トリアジン環、【1, 2, 4】トリアジン環、【1, 2, 3, 4】テトラジン環、テトラヒドロキノリン環、テトラヒドロイソキノリン環、テトラヒドロキノキサリン環およびテトラヒドロシンノリン環から選択される化合物。環Aはピリジン環またはピラジン環がより好ましく、ピリジン環であることが特に好ましい。

【0058】

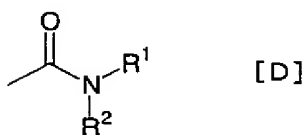
(2) 本発明化合物におけるより好ましい例として、前記(1) i) ~ iii) の規定を満足し、かつ、一般式【I】における、部分構造【C】

【化2】



と部分構造【D】

【化3】



が環A上の隣接する炭素原子に結合した化合物が挙げられる。

【0059】

(3) 本発明化合物におけるさらに好ましい例として、前記(1) ii) ~ iii) の規定、かつ、前記(2)の規定を満足し、さらに、部分構造【C】または部分構造【D】が、環A上のヘテロ原子の $\alpha$ 位に位置する炭素原子と結合している化合物が挙げられる。

【0060】

(4) 本発明化合物における個々の置換基の好ましい例は、一般式【I】において、  
 i)  $R^1$  および  $R^2$  が同一または異なって、水素原子、置換若しくは無置換アリール基、または置換若しくは無置換複素環基であるもの、  
 ii)  $R^3$  および  $R^4$  が同一または異なって、水素原子、置換若しくは無置換アルキル基、無置換シクロアルキル基、置換若しくは無置換アリール基、置換若しくは無置換複素環基、または  $Z-R^5$  であるもの、  
 iii)  $R^3$  と  $R^4$  が一緒になって、形成された置換または無置換複素環基であるもの、  
 iv)  $R^5$  が置換若しくは無置換アルキル基、置換若しくは無置換アリール基、または置換若しくは無置換複素環基であるもの、  
 v) X および Y が水素原子であるもの、  
 vi) Z が CO、COO、CONR<sup>6</sup> または SO<sub>2</sub> であるもの、  
 vii)  $R^6$  が水素原子であるもの、  
 viii) p が 0 であるもの、  
 ix) q が 0 であるものである。無論、上記 i) ~ ix) で定義された選択肢は任意に組み合わせることができる。

【0061】

(5) 本発明化合物における個々の置換基のより好ましい例は、一般式【I】において、  
 i)  $R^1$  が置換若しくは無置換アリール基、または置換若しくは無置換複素環基であるもの、  
 ii)  $R^2$  が水素原子であるもの、  
 iii)  $R^3$  が水素原子、または無置換アルキル基であるもの、  
 iv)  $R^4$  が水素原子、置換若しくは無置換アルキル基、無置換シクロアルキル基、また



は Z-R<sup>5</sup> であるもの、

v) R<sup>3</sup> と R<sup>4</sup> が一緒になって、形成された置換または無置換複素環基であるもの、

vi) R<sup>5</sup> が置換若しくは無置換アルキル基、置換若しくは無置換アリール基、または置換若しくは無置換複素環基であるものである。無論、上記 i) ~ vi) で定義された選択肢は任意に組み合わせることができる。

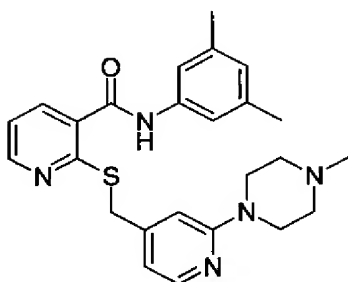
【0062】

本発明化合物における特に好ましい具体的化合物例を以下に示す。

【0063】

○N-(3, 5-ジメチルフェニル)-2-[2-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリジン-4-イルメチルチオ]ピリジン-3-カルボキサミド

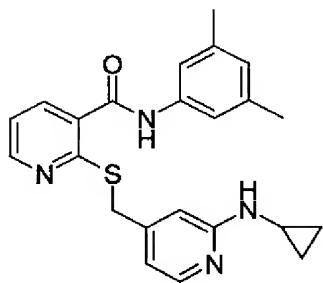
【化4】



【0064】

○2-(2-シクロプロピルアミノピリジン-4-イルメチルチオ)-N-(3, 5-ジメチルフェニル)ピリジン-3-カルボキサミド

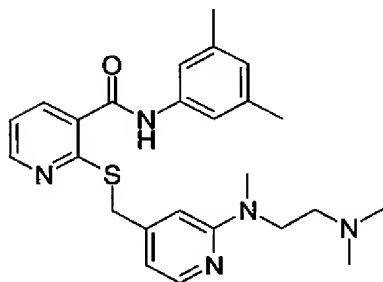
【化5】



【0065】

○2-[N-(2-ジメチルアミノエチル)-N-メチルアミノピリジン-4-イルメチルチオ]-N-(3, 5-ジメチルフェニル)ピリジン-3-カルボキサミド

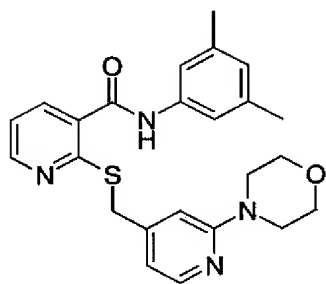
【化6】



【0066】

○N-(3, 5-ジメチルフェニル)-2-(2-モルホリノピリジン-4-イルメチルチオ)ピリジン-3-カルボキサミド

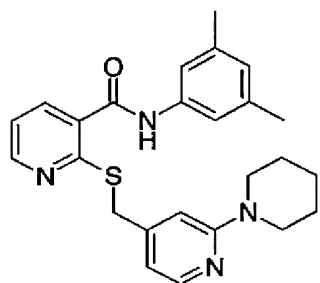
【化 7】



【0067】

○N-(3,5-ジメチルフェニル)-2-〔2-(ピペリジン-1-イル)ピリジン-4-イルメチルチオ〕ピリジン-3-カルボキサミド

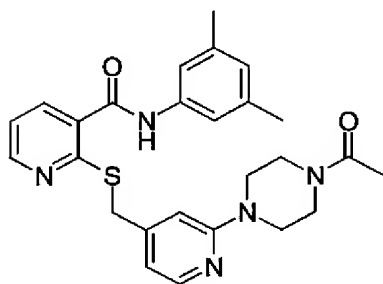
【化 8】



【0068】

○2-〔2-(4-アセチルピペラジン-1-イル)ピリジン-4-イルメチルチオ〕-N-(3,5-ジメチルフェニル)ピリジン-3-カルボキサミド

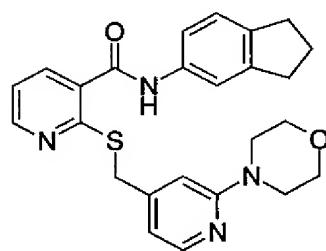
【化 9】



【0069】

○N-(インダン-5-イル)-2-(2-モルホリノピリジン-4-イルメチルチオ)ピリジン-3-カルボキサミド

【化 10】

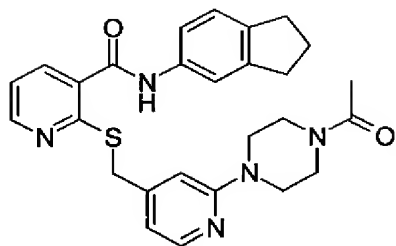


【0070】

○2-〔2-(4-アセチルピペラジン-1-イル)ピリジン-4-イルメチルチオ〕-

N－（インダン－5－イル）ピリジン－3－カルボキサミド

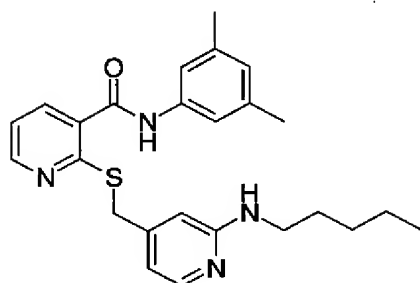
【化11】



【0071】

○N－（3，5－ジメチルフェニル）－2－（2－n－ペンチルアミノピリジン－4－イルメチルチオ）ピリジン－3－カルボキサミド

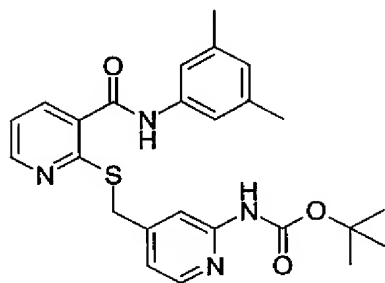
【化12】



【0072】

○2－（2－tert－ブトキシカルボニルアミノピリジン－4－イルメチルチオ）－N－（3，5－ジメチルフェニル）ピリジン－3－カルボキサミド

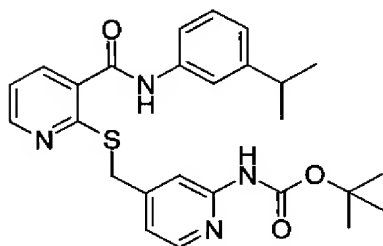
【化13】



【0073】

○2－（2－tert－ブトキシカルボニルアミノピリジン－4－イルメチルチオ）－N－（3－イソプロピルフェニル）ピリジン－3－カルボキサミド

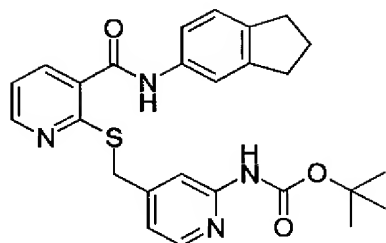
【化14】



【0074】

○2－（2－tert－ブトキシカルボニルアミノピリジン－4－イルメチルチオ）－N－（インダン－5－イル）ピリジン－3－カルボキサミド

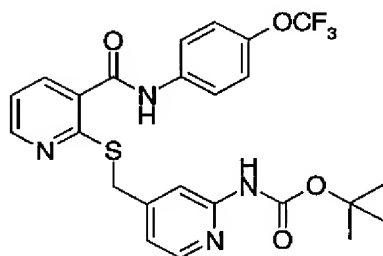
【化15】



【0075】

○2-(2-tert-ブトキシカルボニルアミノピリジン-4-イルメチルチオ)-N-(4-トリフルオロメトキシフェニル)ピリジン-3-カルボキサミド

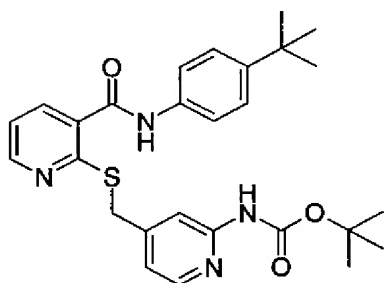
【化16】



【0076】

○2-(2-tert-ブトキシカルボニルアミノピリジン-4-イルメチルチオ)-N-(4-tert-ブチルフェニル)ピリジン-3-カルボキサミド

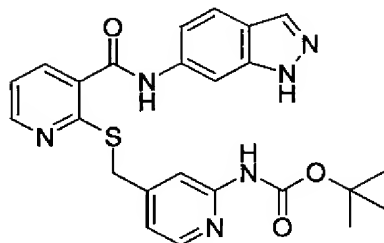
【化17】



【0077】

○2-(2-tert-ブトキシカルボニルアミノピリジン-4-イルメチルチオ)-N-(1H-インダゾール-6-イル)ピリジン-3-カルボキサミド

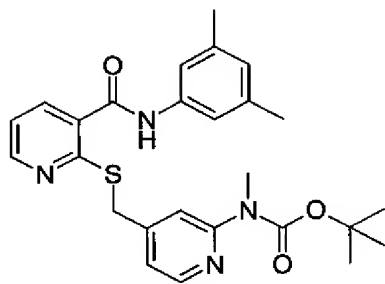
【化18】



【0078】

○2-[2-(N-tert-ブトキシカルボニル-N-メチルアミノ)ピリジン-4-イルメチルチオ]-N-(3,5-ジメチルフェニル)ピリジン-3-カルボキサミド

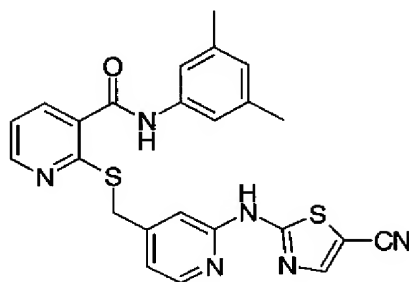
【化 1 9】



【0 0 7 9】

○ 2-〔2-(5-シアノチアゾール-2-イルアミノ)ピリジン-4-イルメチルチオ〕-N-(3,5-ジメチルフェニル)ピリジン-3-カルボキサミド

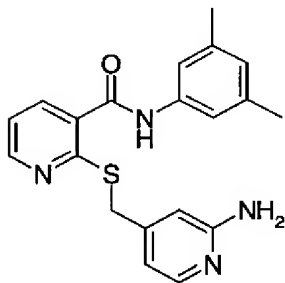
【化 2 0】



【0 0 8 0】

○ 2-(2-アミノピリジン-4-イルメチルチオ)-N-(3,5-ジメチルフェニル)ピリジン-3-カルボキサミド

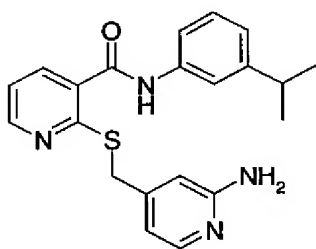
【化 2 1】



【0 0 8 1】

○ 2-(2-アミノピリジン-4-イルメチルチオ)-N-(3-イソプロピルフェニル)ピリジン-3-カルボキサミド

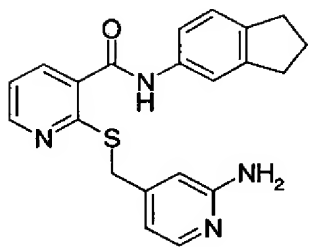
【化 2 2】



【0 0 8 2】

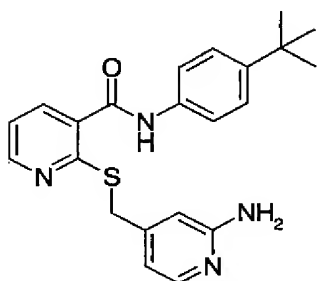
○ 2-(2-アミノピリジン-4-イルメチルチオ)-N-(インダン-5-イル)ピリ

【化 2 3】



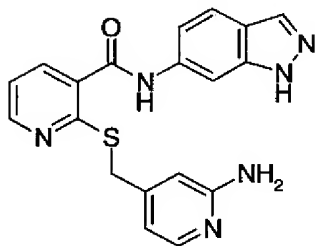
【 0 0 8 3 】

【化 2 4】



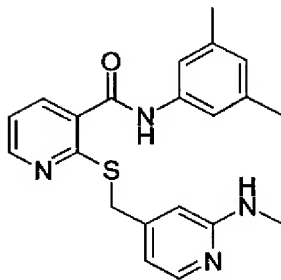
【 0 0 8 4 】

【化 2 5】



【 0 0 8 5 】

【化 2 6】

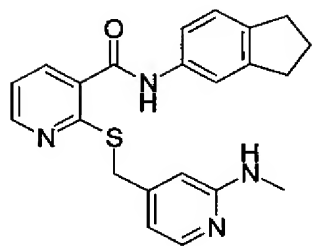


【 0 0 8 6 】

○N-(インダン-5-イル)-2-(2-メチルアミノピリジン-4-イル)メチルチオ

）ピリジン－３－カルボキサミド

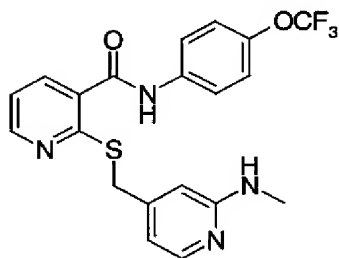
【化２７】



【００８７】

○２－（２－メチルアミノピリジン－４－イルメチルチオ）－Ｎ－（４－トリフルオロメトキシフェニル）ピリジン－３－カルボキサミド

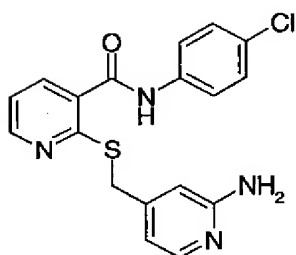
【化２８】



【００８８】

○２－（２－アミノピリジン－４－イルメチルチオ）－Ｎ－（４－クロロフェニル）ピリジン－３－カルボキサミド

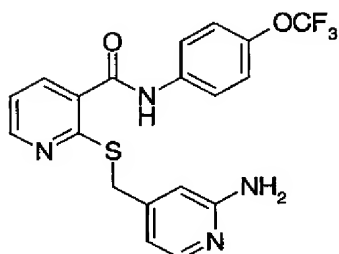
【化２９】



【００８９】

○２－（２－アミノピリジン－４－イルメチルチオ）－Ｎ－（４－トリフルオロメトキシフェニル）ピリジン－３－カルボキサミド

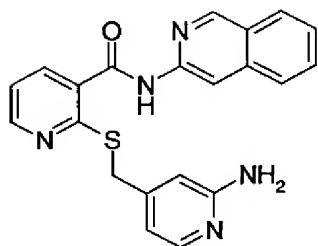
【化３０】



【００９０】

○２－（２－アミノピリジン－４－イルメチルチオ）－Ｎ－（イソキノリン－３－イル）ピリジン－３－カルボキサミド

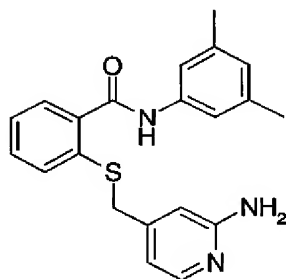
【化 3 1】



【0091】

○ 2-(2-(2-アミノピリジン-4-イルメチルチオ)-N-(3,5-ジメチルフェニル)ベンザミド

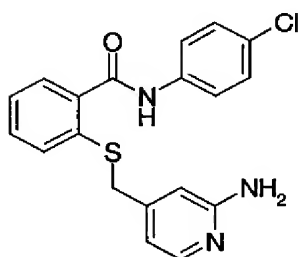
【化 3 2】



【0092】

○ 2-(2-(4-アミノピリジン-4-イルメチルチオ)-N-(4-クロロフェニル)ベンザミド

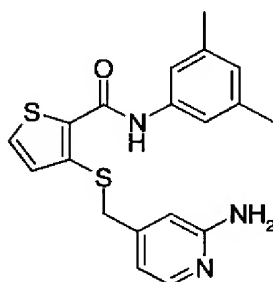
【化 3 3】



【0093】

○ 3-(2-(2-アミノピリジン-4-イルメチルチオ)-N-(3,5-ジメチルフェニル)チオフエン-2-カルボキサミド

【化 3 4】

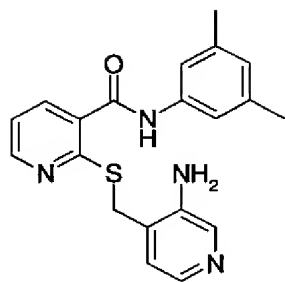


【0094】

2-(3-(2-アミノピリジン-4-イルメチルチオ)-N-(3,5-ジメチルフェニル)ピリジン-3-カルボキサミド



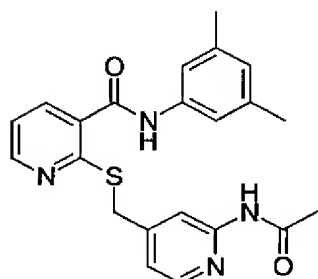
【化 3 5】



【0095】

○ 2-(2-(3,5-ジメチルフェニル)ピリジン-4-イルメチルチオ)-N-(3,5-ジメチルフェニル)ピリジン-3-カルボキサミド

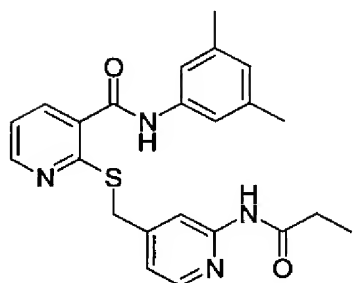
【化 3 6】



【0096】

○ N-(3,5-ジメチルフェニル)-2-(2-(2-プロピオニルアミノピリジン-4-イルメチルチオ)ピリジン-3-カルボキサミド

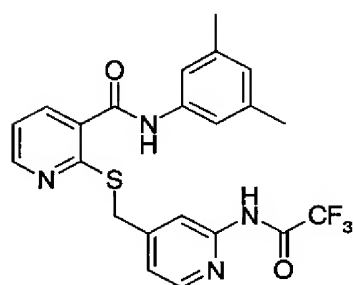
【化 3 7】



【0097】

○ N-(3,5-ジメチルフェニル)-2-(2-(2-トリフルオロアセチルアミノピリジン-4-イルメチルチオ)ピリジン-3-カルボキサミド

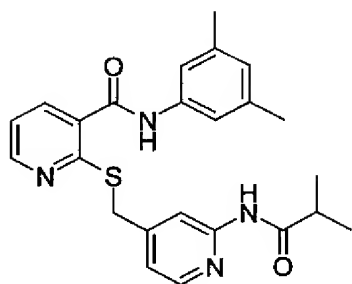
【化 3 8】



【0098】

○N－（3，5－ジメチルフェニル）－2－（2－イソブチルアミノピリジン－4－イルメチルチオ）ピリジン－3－カルボキサミド

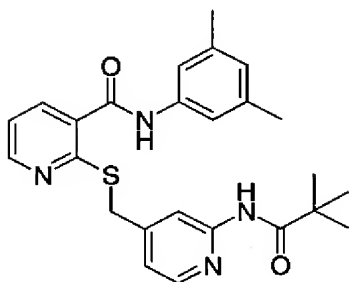
【化39】



【0099】

○N－（3，5－ジメチルフェニル）－2－（2－ピバロイルアミノピリジン－4－イルメチルチオ）ピリジン－3－カルボキサミド

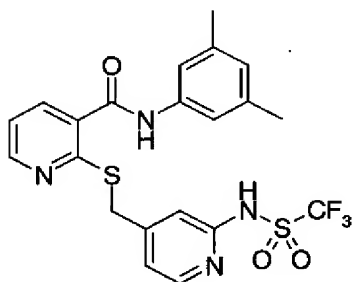
【化40】



【0100】

○N－（3，5－ジメチルフェニル）－2－（2－トリフルオロメタンスルホニルアミノピリジン－4－イルメチルチオ）ピリジン－3－カルボキサミド

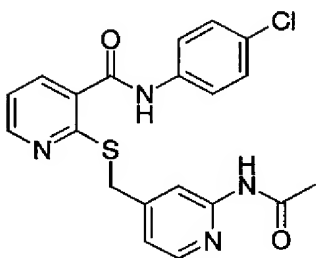
【化41】



【0101】

○2－（2－アセチルアミノピリジン－4－イルメチルチオ）－N－（4－クロロフェニル）ピリジン－3－カルボキサミド

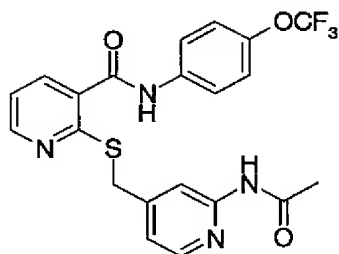
【化42】



【 0 1 0 2 】

○ 2- ( 2-アセチルアミノピリジン-4-イルメチルチオ ) -N- ( 4-トリフルオロ  
メトキシフェニル ) ピリジン-3-カルボキサミド

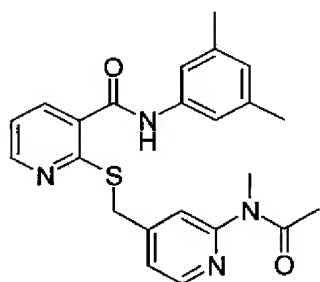
【 化 4 3 】



【 0 1 0 3 】

○ 2- [ 2- ( N-アセチル-N-メチルアミノ ) ピリジン-4-イルメチルチオ ] -N-  
( 3, 5-ジメチルフェニル ) ピリジン-3-カルボキサミド

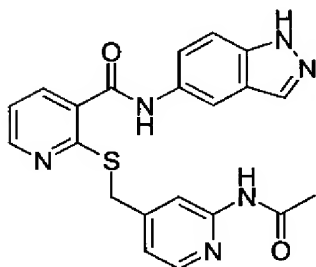
【 化 4 4 】



【 0 1 0 4 】

○ 2- ( 2-アセチルアミノピリジン-4-イルメチルチオ ) -N- ( 1H-インダゾ  
ール-5-イル ) ピリジン-3-カルボキサミド

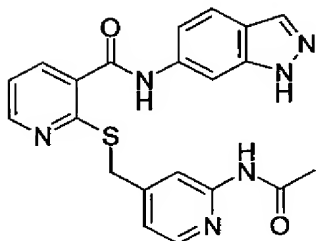
【 化 4 5 】



【 0 1 0 5 】

○ 2- ( 2-アセチルアミノピリジン-4-イルメチルチオ ) -N- ( 1H-インダゾ  
ール-6-イル ) ピリジン-3-カルボキサミド

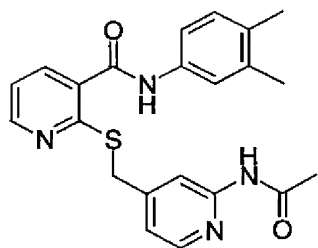
【 化 4 6 】



【 0 1 0 6 】

○ 2- (2-アセチルアミノピリジン-4-イルメチルチオ) -N- (3, 4-ジメチルフェニル) ピリジン-3-カルボキサミド

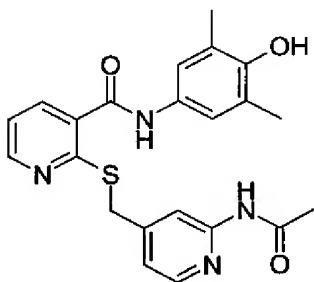
【化47】



【0107】

○ 2- (2-アセチルアミノピリジン-4-イルメチルチオ) -N- (3, 5-ジメチル-4-ヒドロキシフェニル) ピリジン-3-カルボキサミド

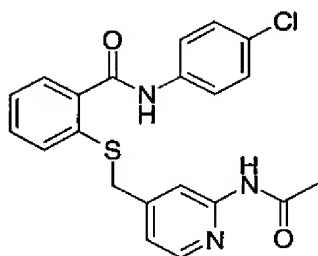
【化48】



【0108】

○ 2- (2-アセチルアミノピリジン-4-イルメチルチオ) -N- (4-クロロフェニル) ベンザミド

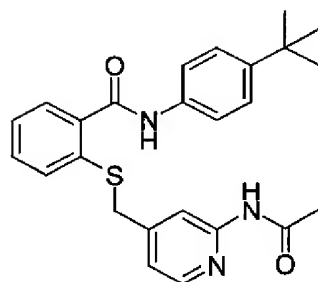
【化49】



【0109】

○ 2- (2-アセチルアミノピリジン-4-イルメチルチオ) -N- (4-tert-ブチルフェニル) ベンザミド

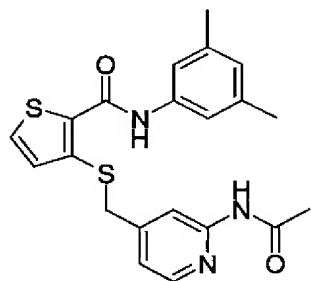
【化50】



【0110】

○ 3- (2-アセチルアミノピリジン-4-イルメチルチオ) -N- (3, 5-ジメチルフェニル) チオフェン-2-カルボキサミド

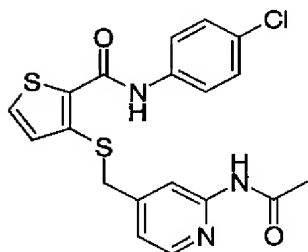
【化51】



【0111】

○ 3- (2-アセチルアミノピリジン-4-イルメチルチオ) -N- (4-クロロフェニル) チオフェン-2-カルボキサミド

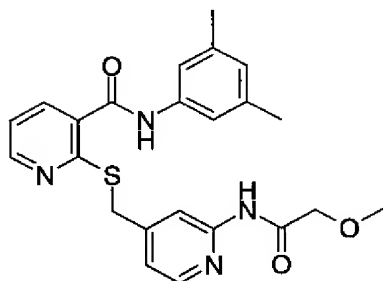
【化52】



【0112】

○ N- (3, 5-ジメチルフェニル) -2- (2-メトキシアセチルアミノピリジン-4-イルメチルチオ) ピリジン-3-カルボキサミド

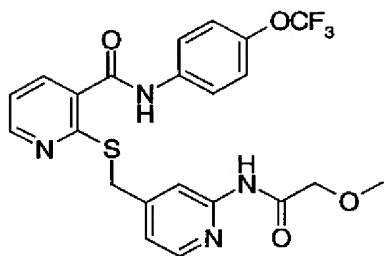
【化53】



【0113】

○ 2- (2-メトキシアセチルアミノピリジン-4-イルメチルチオ) -N- (4-トリフルオロメトキシフェニル) ピリジン-3-カルボキサミド

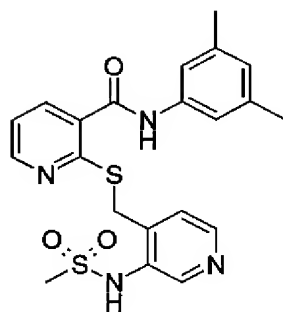
【化54】



【0114】

○N－（3，5－ジメチルフェニル）－2－（3－メタンスルホニルアミノピリジン－4－イルメチルチオ）ピリジン－3－カルボキサミド

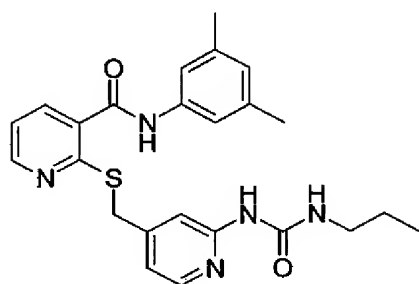
【化55】



【0115】

○N－（3，5－ジメチルフェニル）－2－〔2－（N'－n－プロピルウレイド）ピリジン－4－イルメチルチオ〕ピリジン－3－カルボキサミド

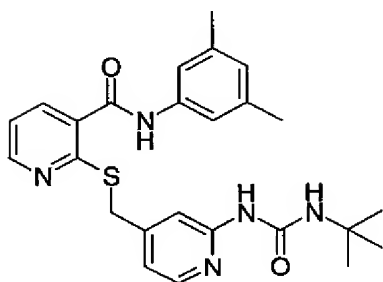
【化56】



【0116】

○2－〔2－（N'－tert－ブチルウレイド）ピリジン－4－イルメチルチオ〕－N－（3，5－ジメチルフェニル）ピリジン－3－カルボキサミド

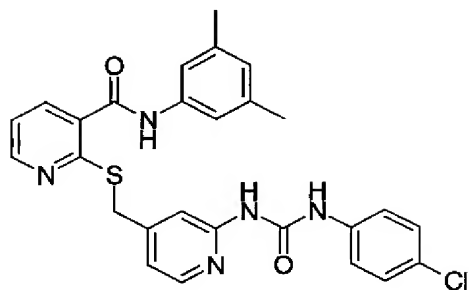
【化57】



【0117】

○2－〔2－（N'－4－クロロフェニルウレイド）ピリジン－4－イルメチルチオ〕－N－（3，5－ジメチルフェニル）ピリジン－3－カルボキサミド

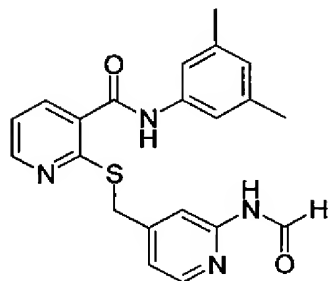
【化 5 8】



【0118】

○N-(3,5-ジメチルフェニル)-2-((2-ホルミルアミノピリジン-4-イルメチルチオ)ピリジン-3-カルボキサミド

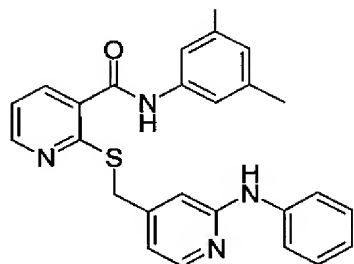
【化 5 9】



【0119】

○N-(3,5-ジメチルフェニル)-2-(2-フェニルアミノピリジン-4-イルメチルチオ)ピリジン-3-カルボキサミド

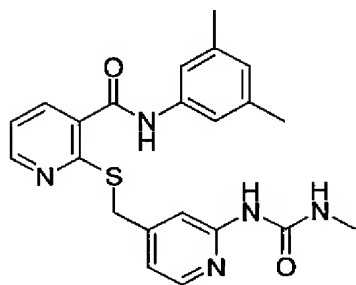
【化 6 0】



【0120】

○N-(3,5-ジメチルフェニル)-2-[2-(N'-メチルウレイド)ピリジン-4-イルメチルチオ]ピリジン-3-カルボキサミド

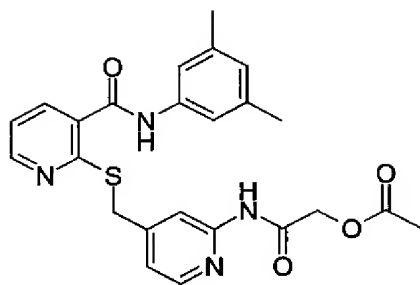
【化 6 1】



【0121】

○2-(2-アセトキシアセチルアミノピリジン-4-イルメチルチオ)-N-(3,5-ジメチルフェニル)ピリジン-3-カルボキサミド

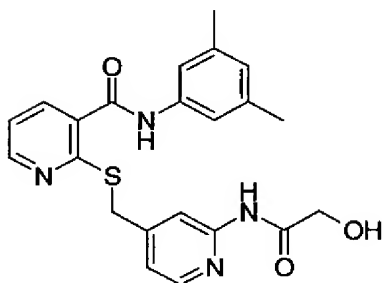
【化 6 2】



【0 1 2 2】

○N-(3,5-ジメチルフェニル)-2-(2-ヒドロキシアセチルアミノピリジン-4-イルメチルチオ)ピリジン-3-カルボキサミド

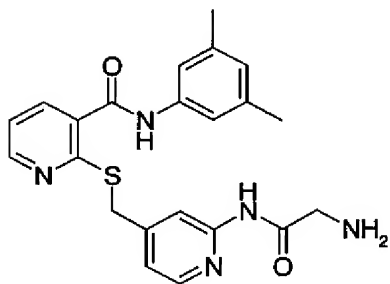
【化 6 3】



【0 1 2 3】

○2-(2-アミノアセチルアミノピリジン-4-イルメチルチオ)-N-(3,5-ジメチルフェニル)ピリジン-3-カルボキサミド

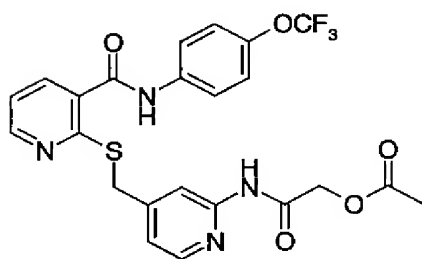
【化 6 4】



【0 1 2 4】

○2-(2-アセトキシアセチルアミノピリジン-4-イルメチルチオ)-N-(4-トリフルオロメトキシフェニル)ピリジン-3-カルボキサミド

【化 6 5】



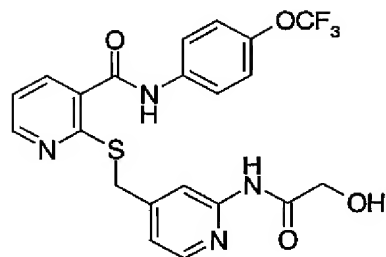
【0 1 2 5】

○2-(2-ヒドロキシアセチルアミノピリジン-4-イルメチルチオ)-N-(4-トリ



リフルオロメトキシフェニル)ピリジン-3-カルボキサミド

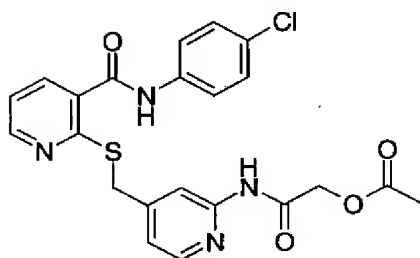
【化66】



【0126】

○2-(2-アセトキシアセチルアミノピリジン-4-イルメチルチオ)-N-(4-クロロフェニル)ピリジン-3-カルボキサミド

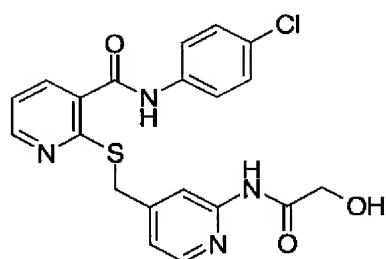
【化67】



【0127】

○N-(4-クロロフェニル)-2-(2-ヒドロキシアセチルアミノピリジン-4-イルメチルチオ)ピリジン-3-カルボキサミド

【化68】



【0128】

本発明化合物は、以下の方法により製造することができる。尚、個々の具体的な製造方法については、後述の実施例【製造例の項】で詳細に説明する。また、下記の合成経路中で使用されているHaIはハロゲン原子を、Bocはtert-ブトキシカルボニル基を、TBSはtert-ブチルジメチルシリル基を示す。下記の式中R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>に酸素原子、窒素原子、硫黄原子等が含まれる場合には汎用される条件で保護、脱保護することが出来る。

【0129】

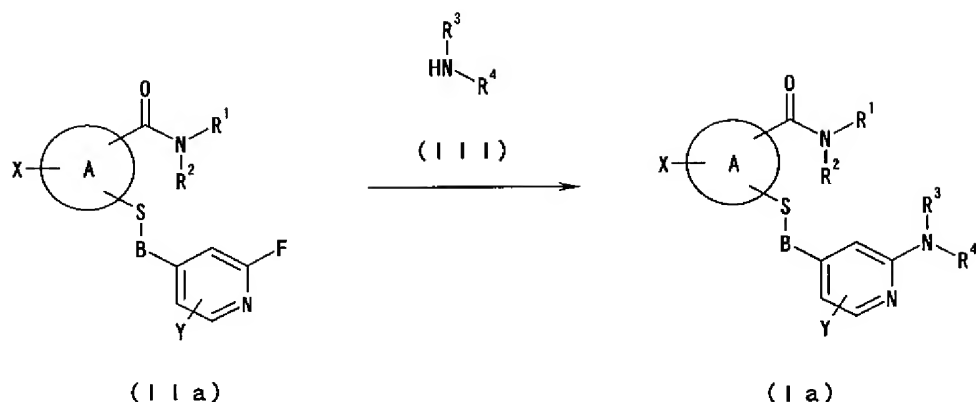
本発明化合物の製造方法は、以下に示す方法に大別することができ、置換基の種類に応じて、適宜その方法を選択することができる。

【0130】

1) 本発明化合物(Ia)(R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>がアルキル、アリール、水素原子等)は、合成経路1に従い製造することができる。すなわち、本発明化合物(Ia)は、化合物(IIa)とアミン(III)を、無溶媒またはトリブチルアミン等の有機溶媒中、100℃から200℃で、1時間から12時間反応させることにより得ることができる。

合成経路1

【化 6 9】

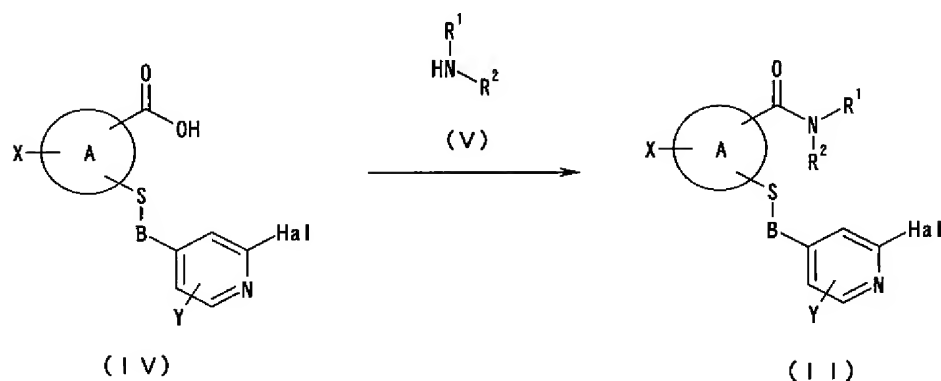


【0131】

化合物 (11a) を含む化合物 (11) (Hal = F, Cl, Br) は、合成経路 1-1 に従い製造することができる。すなわち、化合物 (11) は、化合物 (IV) とアミン (V) を、塩化メチレン、N, N-ジメチルホルムアミド (以下、『DMF』とする) 等の有機溶媒中、N, N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド (以下、『DCC』とする)、0-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-1, 1, 3, 3-テトラメチルウロニウム ヘキサフルオロフォスフェート (以下、『HATU』とする)、N-ベンジル-N'-シクロヘキシルカルボジイミドポリマーバウンド等の縮合剤、および N, N-ジイソプロピルエチルアミン等の塩基の存在下、室温から 50℃ で、1 時間から 24 時間反応させることにより得ることができる。

合成経路 1-1

【化 7 0】

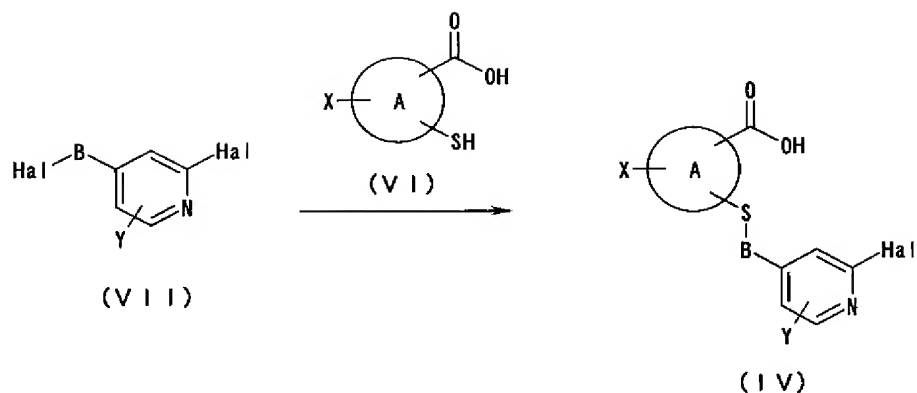


【0132】

化合物 (IV) は、合成経路 1-2 に従い製造することができる。すなわち、化合物 (IV) は、化合物 (VI) と化合物 (VII) を、DMF 等の有機溶媒中、トリエチルアミン等の塩基存在下、0℃ から室温で、1 時間から 12 時間反応させることにより得ることができる。

合成経路 1-2

【化 7 1】

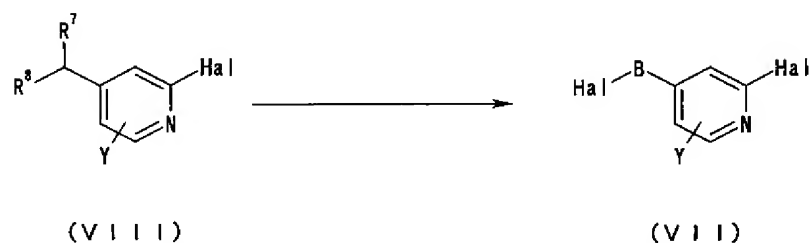


【0 1 3 3】

化合物 (V I I) は、合成経路 1-3 に従い製造することができる。すなわち、化合物 (V I I) は、化合物 (V I I I) を、アセトニトリル等の有機溶媒中、過酸化ベンゾイル等のラジカル開始剤および N-クロロコハク酸イミド、N-ブromoコハク酸イミド等のハロゲン化剤存在下、1 時間から 12 時間加熱還流することにより得ることができる。下記の合成経路中で使用されている R<sup>7</sup> および R<sup>8</sup> は水素原子、アルキル基等を示す。

合成経路 1-3

【化 7 2】



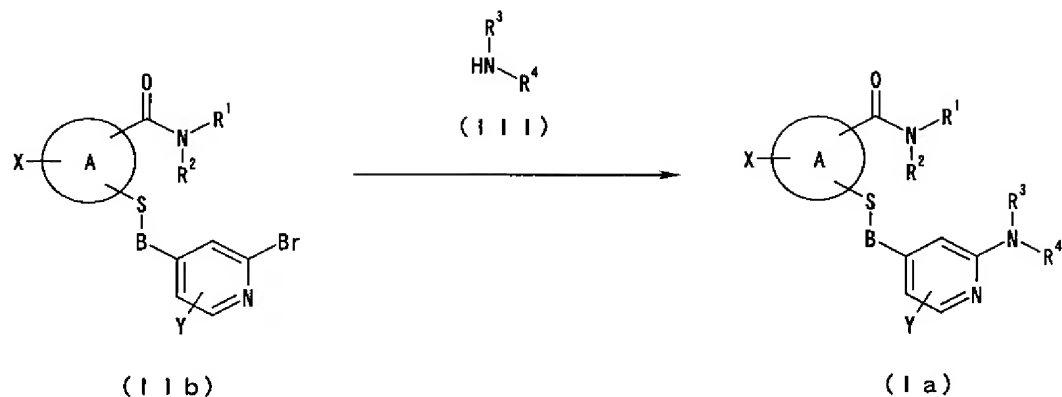
(R<sup>7</sup>、R<sup>8</sup>は水素原子  
またはアルキル基等)

【0 1 3 4】

2) 本発明化合物 (I a) (R<sup>3</sup> がアルキル、アリール、水素原子、R<sup>4</sup> がアルキル、アリール、水素原子、COR<sup>5</sup>、CONR<sup>5</sup>R<sup>6</sup> 等) は、合成経路 2 に従い製造することができる。すなわち合成経路 1-1 で得られる化合物 (I I b) を酢酸パラジウム、トリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム (0) 等の遷移金属触媒と炭酸セシウム等の塩基、4, 5-ビス (ジフェニルホスフィノ) -9, 9-ジメチルキサンテン等の触媒配位子の存在下、アミン、アミドまたはウレアである (I I I) (R<sup>3</sup> がアルキル、アリール、水素原子、R<sup>4</sup> がアルキル、アリール、水素原子、COR<sup>5</sup>、CONR<sup>5</sup>R<sup>6</sup> 等) と 1, 4-ジオキサン等の有機溶媒中、80℃から 150℃で、1 時間から 12 時間反応させることにより得ることが出来る。

合成経路 2

【化 7 3】

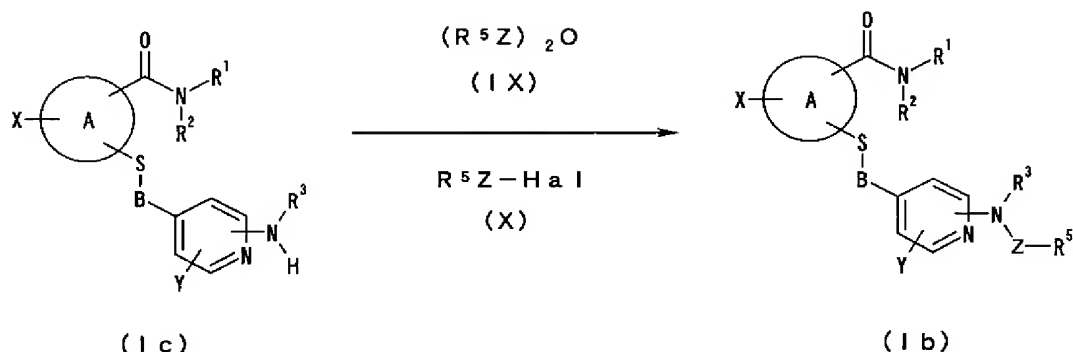


【0135】

3) 本発明化合物 (I b) ( $Z = CO$ 、 $SO_2$  等) は、合成経路 3 に従い製造することができる。すなわち、本発明化合物 (I b) は、本発明化合物 (I c) と無水酢酸等の酸無水物 (IX) またはピバロイルクロリド等の酸ハロゲン化物 (X) を、ピリジン等の有機溶媒中、 $0^\circ C$  から  $80^\circ C$  で、1 時間から 12 時間反応させることにより得ることができる。

合成経路 3

【化 7 4】

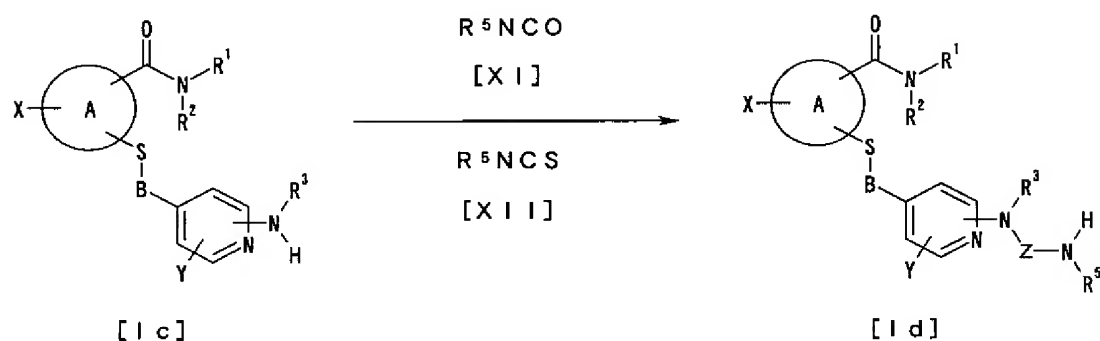


【0136】

4) 本発明化合物 (I d) ( $Z = CO$ 、 $CS$  等) は、合成経路 4 に従い製造することができる。すなわち、本発明化合物 (I d) は、本発明化合物 (I c) とイソシアン酸 n-プロピル等のイソシアン酸エステル (XI) またはイソチオシアン酸メチル等のイソチオシアン酸エステル (XII) と、DMF 等の有機溶媒中、室温から  $100^\circ C$  で、1 時間から 12 時間反応させることにより得ることができる。

合成経路 4

【化 7 5】

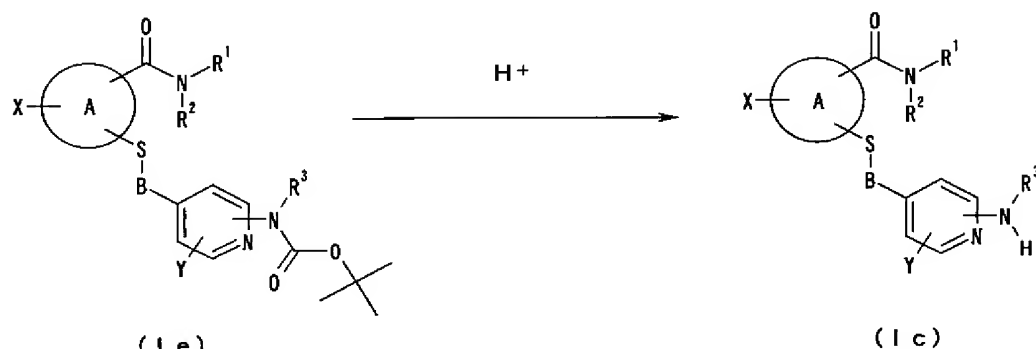


【0137】

5) 本発明化合物 (I c) は、合成経路5に従い製造することができる。すなわち、本発明化合物 (I c) は、本発明化合物 (I e) を、4 N 塩化水素ジオキサン等の酸性有機溶媒中、0℃から室温で、1時間から12時間反応させることにより得ることができる。

合成経路5

【化76】

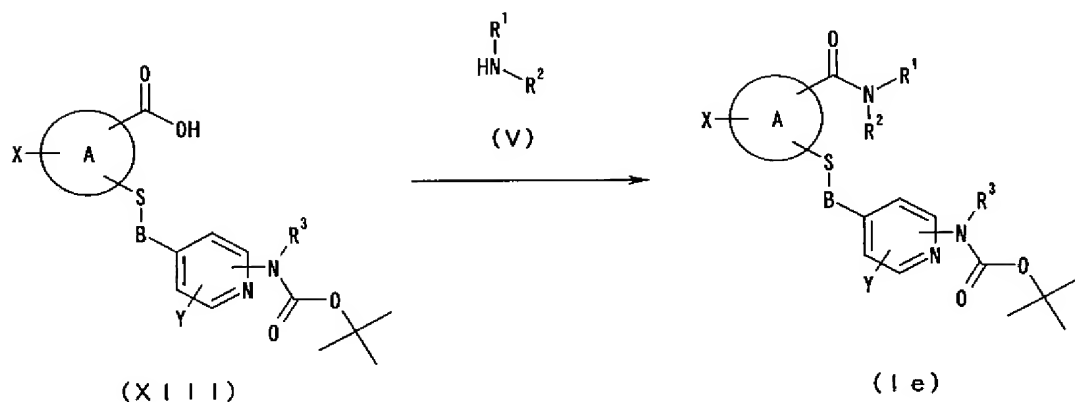


【0138】

6) 本発明化合物 (I e) は、合成経路6に従い製造することができる。すなわち、本発明化合物 (I e) は、化合物 (X I I I) とアミン (V) を、塩化メチレン、DMF等の有機溶媒中、DCC、HATU、N-ベンジル-N'-シクロヘキシルカルボジイミドポリマーバウンド等の縮合剤、およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン等の塩基存在下、室温から50℃で、1時間から12時間反応させることにより得ることができる。

合成経路6

【化77】

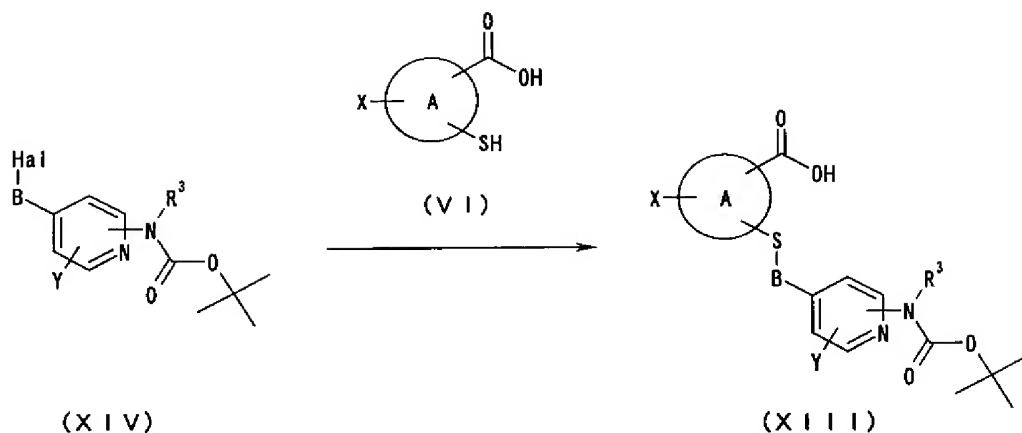


【0139】

化合物 (X I I I) は、合成経路6-1に従い製造することができる。すなわち、化合物 (X I I I) は、化合物 (V I) と化合物 (X I V) を、DMF等の有機溶媒中、トリエチルアミン等の塩基存在下、0℃から室温で、1時間から12時間反応させることにより得ることができる。

合成経路6-1

【化 7 8】

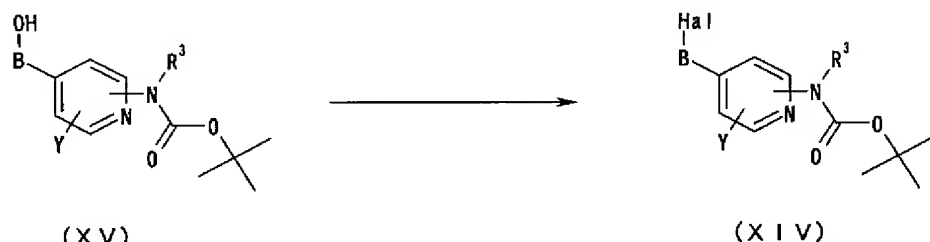


【0140】

化合物 (XIV) は合成経路 6-2 に従い製造することができる。すなわち、化合物 (XIV) は、化合物 (XV) と四臭化炭素-トリフェニルホスフィン等のハロゲン化剤を、塩化メチレン等の有機溶媒中、0℃から室温で、1時間から4時間反応させることにより得ることができる。

合成経路 6-2

【化 7 9】



【0141】

化合物 (XVa) ( $R^3$  = アルキル等) は合成経路 6-3 に従い製造することができる。すなわち、化合物 (XVa) は、化合物 (XVIa) ( $R^3$  = アルキル等) を、テトラヒドロフラン等の有機溶媒中、テトラブチルアンモニウムフルオリド等の脱シリル化剤存在下、0℃から80℃で10分間から3時間反応させることにより得ることができる。

合成経路 6-3

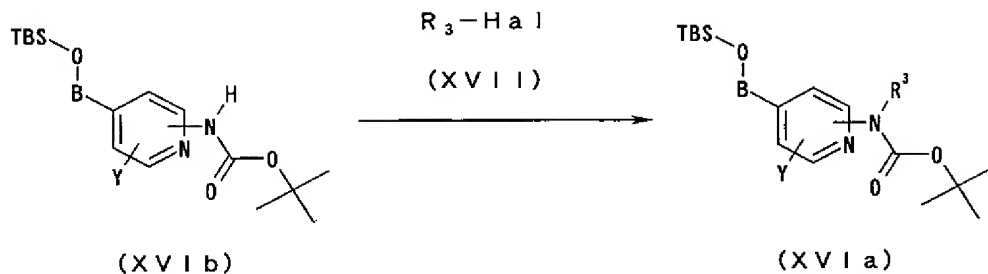
【化 8 0】



【0142】

化合物 (XVIa) ( $R^3$  = アルキル等) は合成経路 6-4 に従い製造することができる。すなわち、化合物 (XVIa) は、化合物 (XVIIb) と  $R^3$ -ハライド (XVII) ( $R^3$  = アルキル等) を、テトラヒドロフラン等の有機溶媒中、水素化ナトリウム等の塩基存在下、0℃から室温で、1時間から12時間反応させることにより得ることができる。

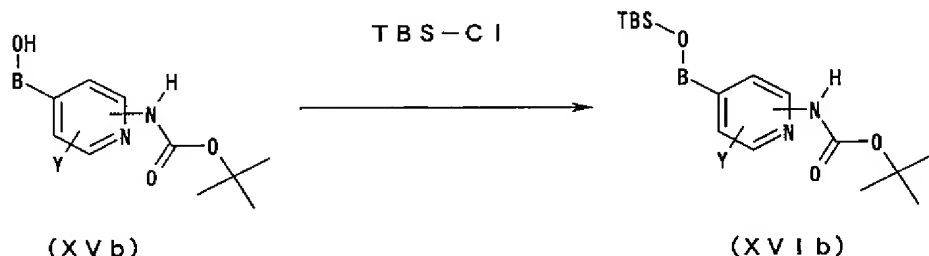
【化 8 1】



【0143】

化合物 (XV1b) は、合成経路 6 - 5 に従い製造することができる。すなわち、化合物 (XV1b) は、化合物 (XVb) と塩化 tert-ブチルジメチルシリルを、DMF 等の有機溶媒中、イミダゾール等の塩基存在下、0℃から室温で、1時間から12時間反応させることにより得ることができる。

【化 8 2】

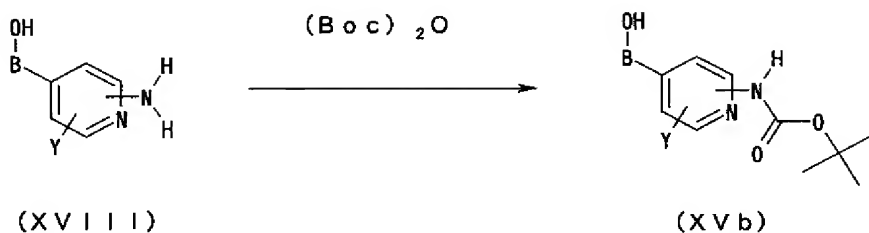


(XVb)

【0144】

化合物 (XVb) は合成経路 6 - 6 に従い製造することができる。すなわち、化合物 (XVb) は、化合物 (XV111) とジ-tert-ブチルジカーボネートを、tert-ブタノール等の有機溶媒中、0℃から80℃で、1時間から12時間反応させることにより得ることができる。

【化 8 3】



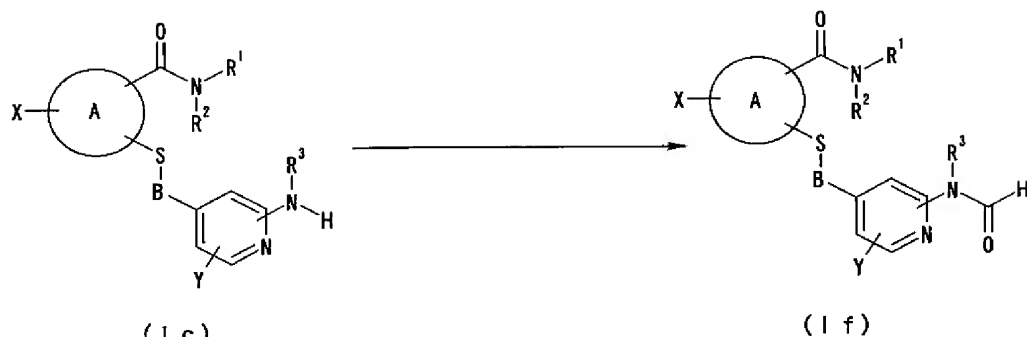
(XV111)

(XVb)

【0145】

7) 本発明化合物 (If) は、合成経路 7 に従い製造することができる。すなわち、本発明化合物 (If) は、本発明化合物 (Ic) と N-ホルミルベンゾトリアゾール等のホルミル化剤をテトラヒドロフラン等の有機溶媒中、加熱還流下で、3時間から24時間反応させることにより得ることができる。

【化 8 4】

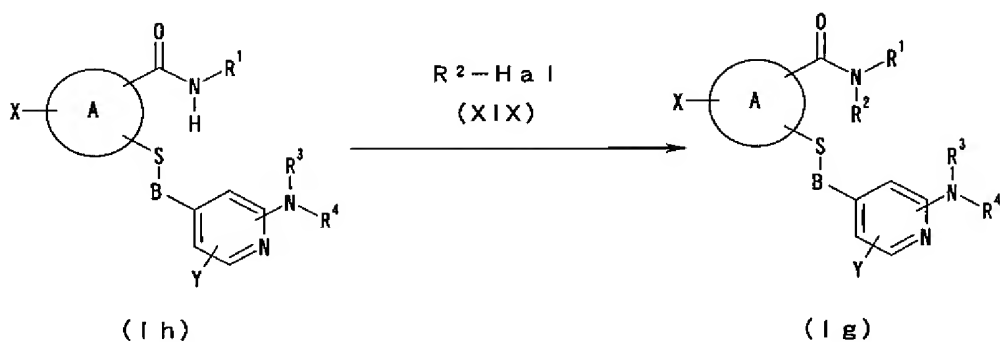


【0146】

8) 本発明化合物 (I g) は、合成経路 8 に従い製造することができる。すなわち、本発明化合物 (I g) は、本発明化合物 (I h) と  $R^2$ -ハライド (XIX) ( $R^2$ =アルキル等) をテトラヒドロフラン、DMF 等の有機溶媒中、水素化ナトリウム等の塩基存在下、0℃から室温で、30分間から3時間反応させることにより得ることができる。

合成経路 8

【化 8 5】

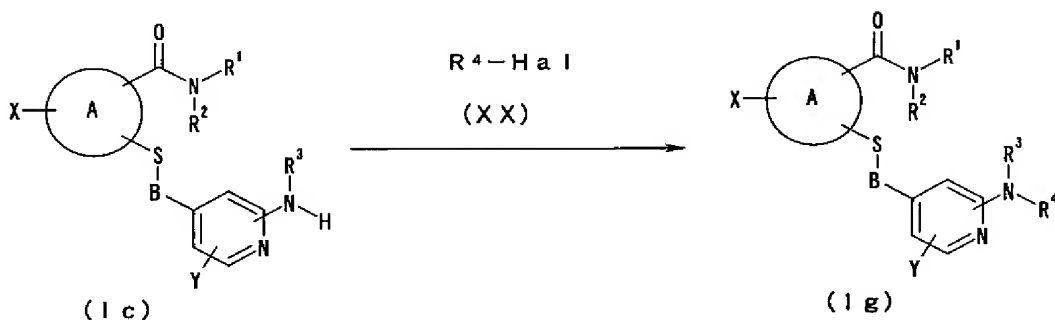


【0147】

9) 本発明化合物 (I g) は、合成経路 9 に従い製造することができる。すなわち、本発明化合物 (I g) は、本発明化合物 (I c) と  $R^4$ -ハライド (XX) ( $R^4$ =置換若しくは無置換アリール等) をテトラヒドロフラン、ジオキサン等の有機溶媒中、酢酸パラジウム、トリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム (0) 等の遷移金属触媒とトリフェニルホスフィン、ビス (ジフェニルホスフィノ) ブタン、4, 5-ビス (ジフェニルホスフィノ) -9, 9-ジメチルキサンテン等の触媒配位子と炭酸カリウム、炭酸セシウム等の塩基存在下、50℃から120℃で、3時間から24時間反応させることにより得ることができる。

合成経路 9

【化 8 6】



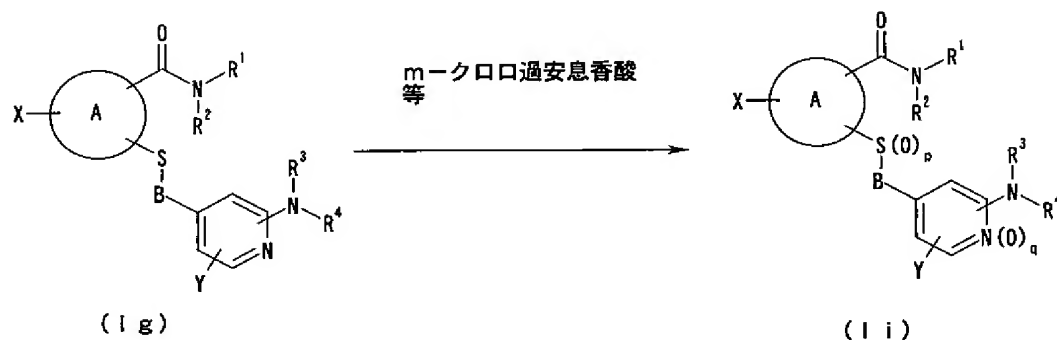
【0148】



10) 本発明化合物 (I i) ( $p=0, 1$  または  $2$ 、 $q=0$  または  $1$ ) は、合成経路 10 に従い合成することもできる。すなわち、本発明化合物 (I g) ( $R^3$  がアルキル、アリール、水素原子、 $R^4$  がアルキル、アリール、水素原子、 $COR^5$ 、 $CONR^5R^6$  等) 中の硫黄原子あるいは窒素原子が酸化された本発明化合物 (I i) は、本発明化合物 (I g) をクロロホルム等の有機溶媒中、 $m$ -クロロ過安息香酸、過酸化水素等の酸化剤存在下、 $0^\circ C$  から室温で、1 時間から 12 時間反応させることにより得ることができる。

合成経路 10

【化 87】



【0149】

前記の合成経路により製造した本発明化合物は、汎用されている技術により、前述した塩、水和物または溶媒和物の形態とすることもできる。

【0150】

本発明化合物の有用性を見出すため、薬物の血管新生阻害効果を評価する方法である VEGF 誘発 HUVEC 増殖反応評価系 (HUVEC: 正常ヒトさい帯静脈由来血管内皮細胞) を使用して、本発明化合物の細胞増殖阻害効果試験を実施し、その血管新生阻害効果を評価した。その詳細については、後述の実施例【薬理試験の項】で説明するが、本発明化合物は優れた細胞増殖阻害作用を示し、血管新生阻害効果を有することを見出した。

【0151】

前述したように血管新生は癌、関節リウマチ、加齢性黄斑変性症、糖尿病性網膜症、未熟児網膜症、網膜静脈閉塞症、ポリープ状脈絡膜血管症、尋常性乾癬、粥状動脈硬化、糖尿病黄斑浮腫等の疾患と深く関係していることが報告されている。したがって、本発明化合物は、血管新生が関与するそれら疾患の治療剤として非常に期待されるものである。

【0152】

本発明化合物は経口でも、非経口でも投与することができる。投与剤型として、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤、注射剤、点眼剤等が挙げられ、それらは汎用される技術を使用して製剤化することができる。

【0153】

例えば、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤等の経口剤は、乳糖、マンニトール、デンプン、結晶セルロース、軽質無水ケイ酸、炭酸カルシウム、リン酸水素カルシウム等の賦形剤、ステアリン酸、ステアリン酸マグネシウム、タルク等の滑沢剤、デンプン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドン等の結合剤、カルボキシメチルセルロース、低置換度ヒドロキシプロピルメチルセルロース、クエン酸カルシウム等の崩壊剤、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、マクロゴール、シリコーン樹脂等のコーティング剤、バラオキシ安息香酸エチル、ベンジルアルコール等の安定化剤、甘味料、酸味料、香料等の矯味矯臭剤等を必要に応じて使用して、調製することができる。

【0154】

また、注射剤、点眼剤等の非経口剤は、塩化ナトリウム、濃グリセリン、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、塩化カリウム、ソルビトール、マンニトール等の等張化剤、リン酸ナトリウム、リン酸水素ナトリウム、酢酸ナトリウム、クエン酸、水酢酸

、トロメタモール等の緩衝化剤、ポリオキシエチレンソルビタンモノオレート、ステアリン酸ポリオキシ40、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油等の界面活性剤、クエン酸ナトリウム、エデト酸ナトリウム等の安定化剤、塩化ベンザルコニウム、パラベン、塩化ベンゾトニウム、パラオキシ安息香酸エステル、安息香酸ナトリウム、クロロブタノール等の防腐剤等、塩酸、クエン酸、リン酸、水酢酸、水酸化ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム等のpH調整剤、ベンジルアルコール等の無痛化剤等を必要に応じて使用し、調製することができる。

#### 【0155】

本発明化合物の投与量は、症状、年齢、剤型等により適宜選択して使用することができる。例えば、経口剤は通常1日当たり0.01～1000mg、好ましくは1～100mgを1回または数回に分けて投与することができる。また、点眼剤は通常0.0001%～10%（w/v）、好ましくは0.01%～5%（w/v）の濃度のものを1回または数回に分けて投与することができる。

#### 【0156】

##### 【製造例】

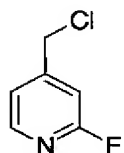
##### 参考例1

4-クロロメチル-2-フルオロピリジン（参考化合物1-1）

#### 【0157】

室温下、2-フルオロ-4-ピコリン（5.0g、45mmol）のアセトニトリル（25mL）溶液にN-クロロコハク酸イミド（8.8g、66mmol）、酢酸（0.15mL）および過酸化ベンゾイル（220mg、0.91mmol）を加え、2時間加熱還流した。反応溶液を室温まで冷却した後、その反応溶液に水（200mL）を加え、酢酸エチル（300mL）で抽出した。有機層を飽和食塩水（200mL）で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。その有機層を減圧下で濃縮し、得られた残渣をヘキサン/酢酸エチル（1：1）に溶解後、不溶物をろ去した。ろ液を減圧下で濃縮し、標記参考化合物6.5gを粗生成物として得た。

#### 【化88】



$^1\text{H-NMR}$ （500MHz，DMSO- $d_6$ ）  
 $\delta$  4.83（s，2H），7.26（s，1H），7.43（d， $J$  = 5.2 Hz，1H），8.27（d， $J$  = 5.2 Hz，1H）

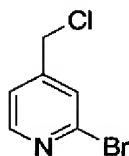
#### 【0158】

以下、市販化合物および既知化合物から選択される化合物を使用し、参考化合物1-1の製造方法に準じ、参考化合物1-2を得た。

#### 【0159】

2-ブロモ-4-クロロメチルピリジン（参考化合物1-2）

#### 【化89】



$^1\text{H-NMR}$ （500MHz，DMSO- $d_6$ ）  
 $\delta$  4.51（s，2H），7.28（s，1H），7.52（d， $J$  = 5.2 Hz，1H），8.36（d， $J$  = 5.2 Hz，1H）

#### 【0160】

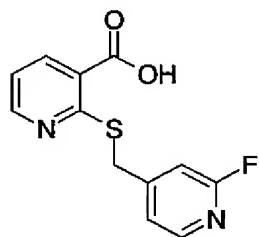
## 参考例 2

2-(2-フルオロピリジン-4-イルメチルチオ)ピリジン-3-カルボン酸(参考化合物 2-1)

### 【0161】

氷冷下、4-クロロメチル-2-フルオロピリジン(参考化合物 1-1, 5.5 g, 38 mmol)および2-メルカプトニコチン酸(6.2 g, 40 mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(40 mL)溶液にトリエチルアミン(7.0 mL, 50 mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(20 mL)溶液を加え、室温で12時間攪拌した。反応溶液に酢酸エチル(50 mL)を加え、0.1 N水酸化ナトリウム水溶液(100 mL)で抽出した。水層を1 N塩酸でpH 5とし、析出した結晶をろ取した。その結晶を減圧下、80℃で乾燥し、標記参考化合物 5.3 gを褐色固体として得た(収率53%)。

### 【化90】



$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )

$\delta$  4.43 (s, 2H), 7.20 (s, 1H), 7.23 (dd,  $J$  = 7.9, 4.9 Hz, 1H), 7.39 (d,  $J$  = 5.2 Hz, 1H), 8.13 (d,  $J$  = 5.2 Hz, 1H), 8.24 (dd,  $J$  = 7.9, 1.8 Hz, 1H), 8.64 (dd,  $J$  = 4.9, 1.8 Hz, 1H), 14.60 (br s, 1H)

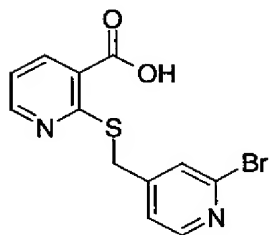
### 【0162】

以下、参考化合物 1-2、市販化合物および既知化合物から選択される化合物を使用し、参考化合物 2-1 の製造方法に準じ、参考化合物 2-2 を得た。

### 【0163】

2-(2-ブロモピリジン-4-イルメチルチオ)ピリジン-3-カルボン酸(参考化合物 2-2)

### 【化91】



$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )

$\delta$  4.37 (s, 2H), 7.28 (dd,  $J$  = 7.8, 4.7 Hz, 1H), 7.48 (dd,  $J$  = 4.9, 1.4 Hz, 1H), 7.69 (dd,  $J$  = 1.4, 0.4 Hz, 1H), 8.23 (dd,  $J$  = 7.8, 1.7 Hz, 1H), 8.27 (dd,  $J$  = 4.9, 0.4 Hz, 1H), 8.63 (dd,  $J$  = 4.7, 1.7 Hz, 1H), 13.55 (s, 1H)

### 【0164】

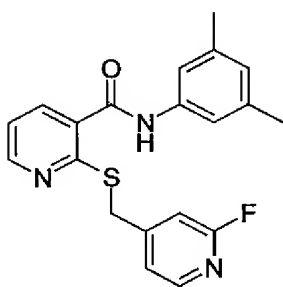
## 参考例 3

N-(3,5-ジメチルフェニル)-2-(2-フルオロピリジン-4-イルメチルチオ)ピリジン-3-カルボキサミド(参考化合物 3-1)

【0165】

室温下、2-（2-フルオロピリジン-4-イルメチルチオ）ピリジン-3-カルボン酸（参考化合物2-1，1.5g，5.7mmol）、3,5-キシリジン（0.90g，7.4mmol）およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン（2.0mL，11mmol）のN,N-ジメチルホルムアミド（20mL）溶液にO-（7-アザベンゾトリアゾール-1-イル）-N,N,N',N'-テトラウロニウムヘキサフルオロフォスフェート（3.0g，7.9mmol）を加え、12時間攪拌した。反応溶液に酢酸エチル（30mL）を加え、飽和食塩水（50mL）で洗浄後、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。その有機層を減圧下で濃縮後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、標記参考化合物0.91gを無色固体として得た（収率44%）。

【化92】



$^1\text{H-NMR}$  (500MHz, DMSO- $d_6$ )

$\delta$  2.26 (s, 6H), 4.46 (s, 2H), 6.76 (s, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.29 (dd,  $J$  = 7.3, 4.6 Hz, 1H), 7.32 (s, 2H), 7.38 (d,  $J$  = 5.2 Hz, 1H), 7.94 (dd,  $J$  = 7.3, 1.5 Hz, 1H), 8.13 (d,  $J$  = 5.2 Hz, 1H), 8.58 (dd,  $J$  = 4.6, 1.5 Hz, 1H), 10.32 (s, 1H)

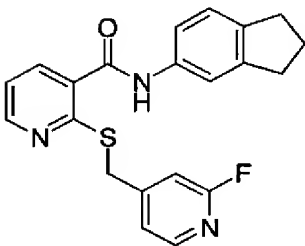
【0166】

以下、参考化合物2-1、2-2、市販化合物および既知化合物から選択される化合物を使用し、参考化合物3-1の製造方法に準じ、参考化合物3-2～5を得た。

【0167】

2-（2-フルオロピリジン-4-イルメチルチオ）-N-（インダン-5-イル）ピリジン-3-カルボキサミド（参考化合物3-2）

【化93】



$^1\text{H-NMR}$  (500MHz, DMSO- $d_6$ )

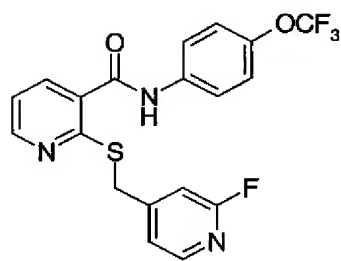
$\delta$  1.98-2.06 (m, 2H), 2.79-2.90 (m, 4H), 4.46 (s, 2H), 7.16-7.20 (m, 2H), 7.29 (dd,  $J$  = 7.3, 4.9 Hz, 1H), 7.38 (dd,  $J$  = 4.6, 1.5 Hz, 2H), 7.61 (s, 1H), 7.95 (dd,  $J$  = 7.3, 1.5 Hz, 1H), 8.13 (d,  $J$  = 5.2 Hz, 1H), 8.58 (dd,  $J$  = 4.9, 1.5 Hz, 1H), 10.35 (s, 1H)

【0168】

2-（2-フルオロピリジン-4-イルメチルチオ）-N-（4-トリフルオロメトキシ

フェニル)ピリジン-3-カルボキサミド(参考化合物3-3)

【化94】



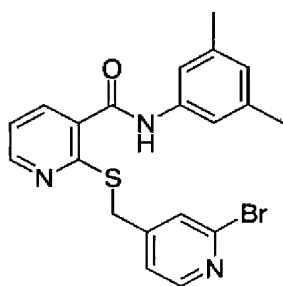
$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )

$\delta$  4.47 (s, 2H), 7.18 (s, 1H), 7.32 (dd,  $J$  = 7.6, 4.9 Hz, 1H), 7.35-7.40 (m, 3H), 7.81 (d,  $J$  = 8.2 Hz, 2H), 8.00 (dd,  $J$  = 7.6, 1.8 Hz, 1H), 8.13 (d,  $J$  = 5.2 Hz, 1H), 8.61 (dd,  $J$  = 4.9, 1.8 Hz, 1H), 10.67 (s, 1H)

【0169】

2-(2-ブロモピリジン-4-イルメチルチオ)-N-(3,5-ジメチルフェニル)ピリジン-3-カルボキサミド(参考化合物3-4)

【化95】



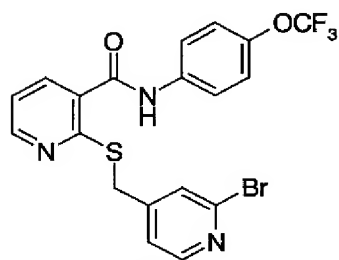
$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )

$\delta$  2.26 (s, 6H), 4.41 (s, 2H), 6.76 (d,  $J$  = 0.7 Hz, 1H), 7.29 (dd,  $J$  = 7.6, 4.9 Hz, 1H), 7.32 (s, 2H), 7.47 (dd,  $J$  = 5.1, 1.5 Hz, 1H), 7.67 (d,  $J$  = 0.7 Hz, 1H), 7.94 (dd,  $J$  = 7.6, 1.7 Hz, 1H), 8.27 (dd,  $J$  = 5.1, 0.7 Hz, 1H), 8.58 (dd,  $J$  = 4.9, 1.7 Hz, 1H), 10.32 (s, 1H)

【0170】

2-(2-ブロモピリジン-4-イルメチルチオ)-N-(4-トリフルオロメトキシフェニル)ピリジン-3-カルボキサミド(参考化合物3-5)

【化96】



$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )

$\delta$  4.42 (s, 2H), 7.32 (dd,  $J$  = 7.6, 4.9 Hz, 1H),

7.38 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.47 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.80 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 8.00 (dd, J = 7.6, 1.7 Hz, 1H), 8.27 (dd, J = 5.1 Hz, 1H), 8.60 (dd, J = 4.9, 1.7 Hz, 1H), 10.68 (s, 1H)

【0171】

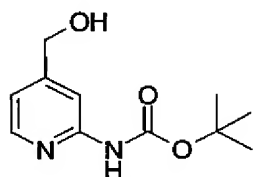
参考例 4

(2-tert-ブトキシカルボニルアミノピリジン-4-イル)メタノール (参考化合物 4-1)

【0172】

室温下、(2-アミノピリジン-4-イル)メタノール (3.0 g, 24 mmol) の tert-ブタノール (60 mL) 溶液にジ-tert-ブチルジカーボネート (7.1 g, 32 mmol) を加え、12 時間攪拌した。反応溶液を減圧下で濃縮後、得られた残渣を酢酸エチル (20 mL) に溶解し、不溶物をろ去した。ろ液を減圧下で濃縮後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、標記参考化合物 3.6 g を無色結晶として得た (収率 60%)。

【化 97】



<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

δ 1.56 (s, 9H), 1.86 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 4.73 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 7.00 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.53 (br s, 1H), 7.92 (s, 1H), 8.21 (d, J = 5.2 Hz, 1H)

【0173】

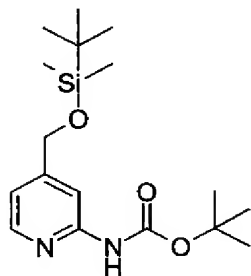
参考例 5

2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4-(tert-ブチルジメチルシリルオキシメチル)ピリジン (参考化合物 5-1)

【0174】

室温下、(2-tert-ブトキシカルボニルアミノピリジン-4-イル)メタノール (参考化合物 4-1, 6.2 g, 28 mmol) の N, N-ジメチルホルムアミド (120 mL) 溶液に、イミダゾール (2.1 g, 31 mmol) および塩化 tert-ブチルジメチルシリル (4.4 g, 29 mmol) を加え、2 時間攪拌した。反応溶液に酢酸エチル (300 mL) を加え、水 (750 mL) と飽和食塩水 (200 mL) で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。有機層を減圧下で濃縮し、標記参考化合物 9.0 g を白色固体として得た (収率 96%)。

【化 98】



$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )

$\delta$  0.09 (s, 6H), 0.92 (s, 9H), 1.46 (s, 9H), 4.72 (s, 2H), 6.93 (dd,  $J = 4.9, 0.9$  Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 8.16 (d,  $J = 4.9$  Hz, 1H), 9.67 (s, 1H)

【0175】

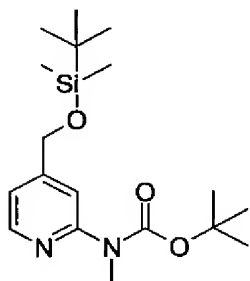
参考例 6

2-(*N*-tert-ブトキシカルボニル-N-メチルアミノ)-4-(tert-ブチルジメチルシリルオキシメチル)ピリジン (参考化合物 6-1)

【0176】

60%水素化ナトリウム (310 mg, 7.6 mmol) をヘキサン (5 mL) で洗浄し、N, N-ジメチルホルムアミド (20 mL) に懸濁させた。氷冷下、その懸濁液に 2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4-(tert-ブチルジメチルシリルオキシメチル)ピリジン (参考化合物 5-1, 1.3 g, 3.7 mmol) を 15 分間かけて滴下し、さらに、ヨウ化メチル (2.4 mL, 39 mmol) を加え、室温で一晩攪拌した。反応懸濁液に水 (70 mL) を加え、酢酸エチル (100 mL) で抽出した。有機層を飽和重曹水 (50 mL) と飽和食塩水 (100 mL) で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。その有機層を減圧下で濃縮し、標記参考化合物を含む混合物 1.4 g を橙赤色油状物として得た。

【化 99】



$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

$\delta$  0.11 (s, 6H), 0.95 (s, 9H), 1.51 (s, 9H), 3.39 (s, 3H), 4.73 (s, 2H), 7.01 (d,  $J = 5.2$  Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 8.31 (d,  $J = 5.2$  Hz, 1H)

【0177】

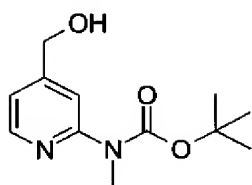
参考例 7

[2-(*N*-tert-ブトキシカルボニル-N-メチルアミノ)ピリジン-4-イル]メタノール (参考化合物 7-1)

【0178】

室温下、2-(*N*-tert-ブトキシカルボニル-N-メチルアミノ)-4-(tert-ブチルジメチルシリルオキシメチル)ピリジン (参考化合物 6-1, 1.4 g, 3.7 mmol) のテトラヒドロフラン (20 mL) 溶液にテトラ-*n*-ブチルアンモニウムフルオライド 3水和物 (1.3 g, 4.2 mmol) のテトラヒドロフラン (20 mL) 溶液を 5 分間かけて加え、さらに 15 分間攪拌した。反応溶液に酢酸エチル (50 mL) および水 (100 mL) を加えて分配し、さらに、その水層を酢酸エチル (50 mL) で抽出した。それらの有機層を合わせて飽和食塩水 (100 mL) で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。その有機層を減圧下で濃縮後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、標記参考化合物 450 mg を赤褐色油状物として得た (収率 50%)。

【化100】



$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$  1.53 (s, 9H), 1.93 (t,  $J = 5.6$  Hz, 1H), 3.40 (s, 3H), 4.73 (d,  $J = 5.6$  Hz, 2H), 7.02 (d,  $J = 5.1$  Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 8.34 (d,  $J = 5.1$  Hz, 1H)

【0179】

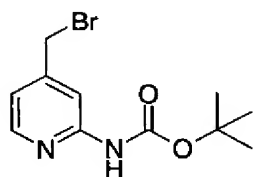
参考例 8

4-ブロモメチル-2-tert-ブトキシカルボニルアミノピリジン (参考化合物 8-1)

【0180】

氷冷下、(2-tert-ブトキシカルボニルアミノピリジン-4-イル) メタノール (参考化合物 4-1, 690 mg, 3.1 mmol) の塩化メチレン (20 mL) 溶液にトリフェニルホスフィン (970 mg, 3.7 mmol) および四臭化炭素 (1.5 g, 4.6 mmol) を加え、室温で2時間攪拌した。反応溶液に酢酸エチル (30 mL) を加え、飽和重曹水 (20 mL) と飽和食塩水 (20 mL) で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。有機層を減圧下で濃縮し、得られる固体を酢酸エチルでろ取し、標記参考化合物 550 mg を無色固体として得た (収率 62%)。

【化101】



$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$  1.54 (s, 9H), 4.38 (s, 2H), 6.99 (d,  $J = 5.1$  Hz, 1H), 7.61 (br s, 1H), 7.98 (s, 1H), 8.22 (d,  $J = 5.1$  Hz, 1H)

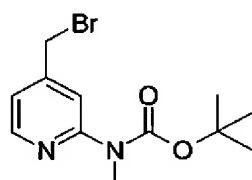
【0181】

以下、参考化合物 7-1、市販化合物および既知化合物から選択される化合物を使用し、参考化合物 8-1 の製造方法に準じ、参考化合物 8-2 ~ 3 を得た。

【0182】

4-ブロモメチル-2-(N-tert-ブトキシカルボニル-N-メチルアミノ)ピリジン (参考化合物 8-2)

【化102】



$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )

$\delta$  1.48 (s, 9H), 3.29 (s, 3H), 4.67 (s, 2H), 7.17 (

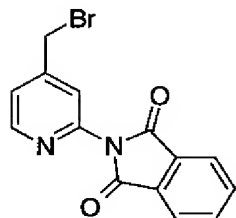


d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 8.35 (d, J = 5.1 Hz, 1H)

【0183】

4-ブロモメチル-2-フタロイルアミノピリジン (参考化合物8-3)

【化103】



<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

δ 4.48 (s, 2H), 7.39 (dd, J = 5.2, 1.5 Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.80-7.84 (m, 2H), 7.96-8.00 (m, 2H), 8.67 (d, J = 5.2 Hz, 1H)

【0184】

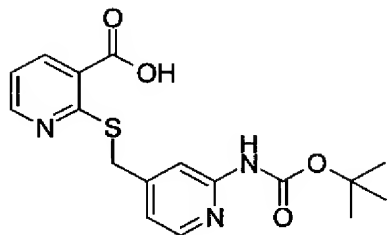
参考例9

2-(2-tert-ブトキシカルボニルアミノピリジン-4-イルメチルチオ)ピリジン-3-カルボン酸 (参考化合物9-1)

【0185】

氷冷下、4-ブロモメチル-2-tert-ブトキシカルボニルアミノピリジン (参考化合物8-1, 500 mg, 1.7 mmol) と2-メルカプトニコチン酸 (270 mg, 1.7 mmol) のN,N-ジメチルホルムアミド (3 mL) 溶液にトリエチルアミン (0.75 mL, 5.4 mmol) のN,N-ジメチルホルムアミド (2 mL) 溶液を加え、室温で12時間攪拌した。反応溶液に酢酸エチル (20 mL) を加え、0.1 N水酸化ナトリウム水溶液 (50 mL) で抽出した。水層を1 N塩酸でpH 5とし、析出する結晶をろ取した。その結晶を減圧下、60℃で乾燥し、標記参考化合物556 mgを無色結晶として得た (収率88%)。

【化104】



<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)

δ 1.46 (s, 9H), 4.35 (s, 2H), 7.05 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.26 (dd, J = 7.9, 4.9 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 8.12 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.23 (dd, J = 7.9, 1.8 Hz, 1H), 8.63 (dd, J = 4.9, 1.8 Hz, 1H), 9.67 (s, 1H), 13.50 (br s, 1H)

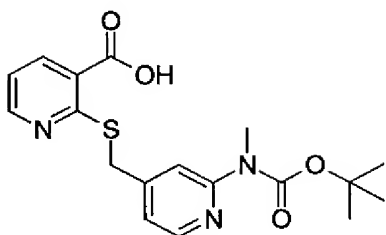
【0186】

以下、参考化合物8-2、8-3、市販化合物および既知化合物から選択される化合物を用いて、参考化合物9-1の製造方法に準じ、参考化合物9-2~6を得た。

【0187】

2-[2-(N-tert-ブトキシカルボニル-N-メチルアミノ)ピリジン-4-イルメチルチオ]ピリジン-3-カルボン酸 (参考化合物9-2)

【化105】



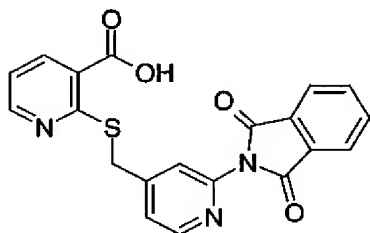
$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )

$\delta$  1.40 (s, 9H), 3.25 (s, 3H), 4.38 (s, 2H), 7.17 (dd,  $J$  = 5.2, 1.5 Hz, 1H), 7.27 (dd,  $J$  = 7.6, 4.9 Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 8.21–8.26 (m, 2H), 8.63 (dd,  $J$  = 4.9, 1.8 Hz, 1H), 13.49 (br s, 1H)

【0188】

2-((2-((2-((5-シアゾチアゾール-2-イルアミノ)ピリジン-4-イルメチルチオ)ピリジン-3-カルボン酸 (参考化合物9-3)

【化106】



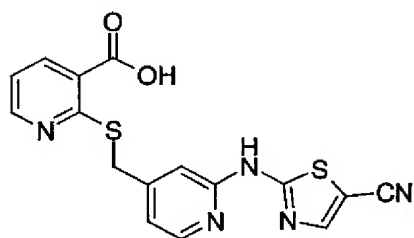
$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )

$\delta$  4.46 (s, 2H), 7.27 (dd,  $J$  = 7.7, 4.8 Hz, 1H), 7.56 (d,  $J$  = 5.1 Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.91–8.00 (m, 4H), 8.23 (dd,  $J$  = 7.7, 1.8 Hz, 1H), 8.52 (d,  $J$  = 5.1 Hz, 1H), 8.63 (dd,  $J$  = 4.8, 1.8 Hz, 1H), 13.55 (br s, 1H)

【0189】

2-[[2-((5-シアゾチアゾール-2-イルアミノ)ピリジン-4-イルメチルチオ)ピリジン-3-カルボン酸 (参考化合物9-4)

【化107】



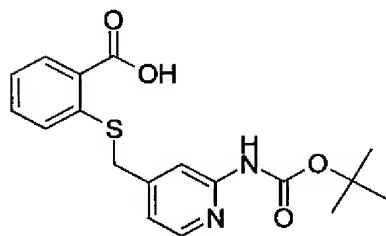
$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )

$\delta$  4.39 (s, 2H), 7.12 (d,  $J$  = 5.1 Hz, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.27 (dd,  $J$  = 7.8, 4.6 Hz, 1H), 8.23 (dd,  $J$  = 7.8, 1.7 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.29 (d,  $J$  = 5.1 Hz, 1H), 8.62 (dd,  $J$  = 4.6, 1.7 Hz, 1H), 12.19 (s, 1H), 13.52 (br s, 1H)

【0190】

2-(2-tert-ブトキシカルボニルアミノピリジン-4-イルメチルチオ)安息香酸(参考化合物9-5)

【化108】

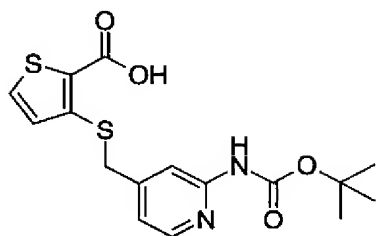


$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  
 $\delta$  1.47 (s, 9H), 4.22 (s, 2H), 7.09 (d,  $J$  = 5.2 Hz, 1H), 7.22 (t,  $J$  = 7.6 Hz, 1H), 7.42 (d,  $J$  = 7.6 Hz, 1H), 7.47 (t,  $J$  = 7.6 Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.89 (d,  $J$  = 7.6 Hz, 1H), 8.16 (d,  $J$  = 5.2 Hz, 1H), 9.74 (s, 1H), 13.10 (br s, 1H)

【0191】

3-(2-tert-ブトキシカルボニルアミノピリジン-4-イルメチルチオ)チオフエン-2-カルボン酸(参考化合物9-6)

【化109】



$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  
 $\delta$  1.47 (s, 9H), 4.33 (s, 2H), 7.09 (d,  $J$  = 5.1 Hz, 1H), 7.17 (d,  $J$  = 5.1 Hz, 1H), 7.85 (d,  $J$  = 5.1 Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 8.17 (d,  $J$  = 5.1 Hz, 1H), 9.76 (s, 1H), 13.04 (br s, 1H)

【0192】

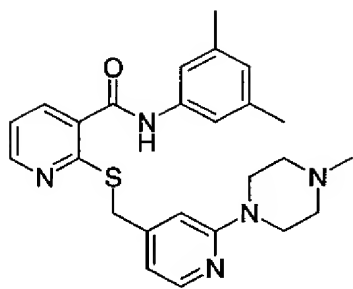
実施例1

N-(3,5-ジメチルフェニル)-2-[2-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリジン-4-イルメチルチオ]ピリジン-3-カルボキサミド(化合物1-1)

【0193】

室温下、N-(3,5-ジメチルフェニル)-2-(2-フルオロピリジン-4-イルメチルチオ)ピリジン-3-カルボキサミド(参考化合物3-1, 100 mg, 0.27 mmol)にN-メチルピペラジン(2 mL)を加え封管し、150℃で3時間攪拌した。反応溶液を室温まで冷却した後、その反応溶液に酢酸エチル(20 mL)を加え、飽和食塩水(20 mL)で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。有機層を減圧下で濃縮し、得られる固体を酢酸エチルでろ取し、標的化合物39 mgを無色結晶として得た(収率32%)。

【化 1 1 0】



$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )

$\delta$  2.19 (s, 3H), 2.25 (s, 6H), 2.35 (t,  $J$  = 5.0 Hz, 4H), 3.42 (t,  $J$  = 5.0 Hz, 4H), 4.31 (s, 2H), 6.64 (dd,  $J$  = 5.2, 1.2 Hz, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.84 (s, 1H), 7.28 (dd,  $J$  = 7.5, 4.9 Hz, 1H), 7.32 (s, 2H), 7.91 (dd,  $J$  = 7.5, 1.8 Hz, 1H), 7.99 (d,  $J$  = 5.2 Hz, 1H), 8.59 (dd,  $J$  = 4.9, 1.8 Hz, 1H), 10.30 (s, 1H)

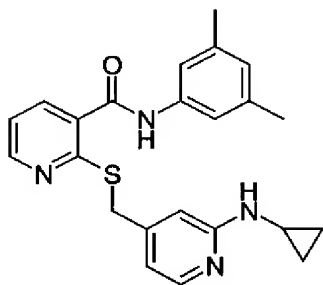
【0 1 9 4】

以下、参考化合物 3-1～3、市販化合物および既知化合物から選択される化合物を使用し、化合物 1-1 の製造方法に準じ、化合物 1-2～21 を得た。

【0 1 9 5】

2- (2-シクロプロピルアミノピリジン-4-イルメチルチオ) -N- (3, 5-ジメチルフェニル) ピリジン-3-カルボキサミド (化合物 1-2)

【化 1 1 1】



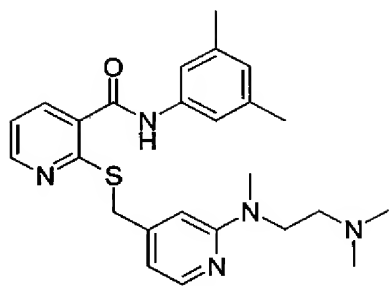
$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz, CDCl $_3$ )

$\delta$  0.48-0.53 (m, 2H), 0.73-0.77 (m, 2H), 2.32 (s, 6H), 2.46 (m, 1H), 4.41 (s, 2H), 5.20 (br s, 1H), 6.67 (d,  $J$  = 5.2 Hz, 1H), 6.79 (s, 1H), 6.81 (s, 1H), 7.13 (dd,  $J$  = 7.6, 4.9 Hz, 1H), 7.24 (s, 2H), 7.88-7.91 (m, 2H), 7.93 (d,  $J$  = 5.2 Hz, 1H), 8.91 (dd,  $J$  = 4.9, 1.8 Hz, 1H)

【0 1 9 6】

2- [N- (2-ジメチルアミノエチル) -N-メチルアミノピリジン-4-イルメチルチオ] -N- (3, 5-ジメチルフェニル) ピリジン-3-カルボキサミド (化合物 1-3)

【化 1 1 2】

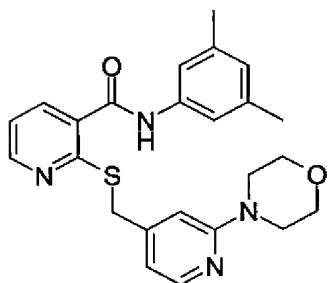


$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  
 $\delta$  2.13 (s, 6H), 2.25 (s, 6H), 2.33 (t,  $J$  = 7.0 Hz, 2H), 2.94 (s, 3H), 3.56 (t,  $J$  = 7.0 Hz, 2H), 4.30 (s, 2H), 6.53 (d,  $J$  = 5.2 Hz, 1H), 6.60 (s, 1H), 6.76 (s, 1H), 7.28 (dd,  $J$  = 7.6, 4.9 Hz, 1H), 7.31 (s, 2H), 7.90 (dd,  $J$  = 7.6, 1.5 Hz, 1H), 7.93 (d,  $J$  = 5.2 Hz, 1H), 8.59 (dd,  $J$  = 4.9, 1.5 Hz, 1H), 10.30 (s, 1H)

【0197】

N-(3,5-ジメチルフェニル)-2-(2-モルホリノピリジン-4-イルメチルチオ)ピリジン-3-カルボキサミド (化合物 1-4)

【化 1 1 3】



$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz, CDCl $_3$ )  
 $\delta$  2.32 (s, 6H), 3.47 (t,  $J$  = 4.9 Hz, 4H), 3.80 (t,  $J$  = 4.9 Hz, 4H), 4.40 (s, 2H), 6.70 (s, 1H), 6.72 (d,  $J$  = 5.2 Hz, 1H), 6.82 (s, 1H), 7.15 (dd,  $J$  = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 7.24 (s, 2H), 7.76 (s, 1H), 7.90 (dd,  $J$  = 7.6, 1.5 Hz, 1H), 8.10 (d,  $J$  = 5.2 Hz, 1H), 8.54 (dd,  $J$  = 4.8, 1.5 Hz, 1H)

【0198】

N-(3,5-ジメチルフェニル)-2-[2-(ピペリジン-1-イル)ピリジン-4-イルメチルチオ]ピリジン-3-カルボキサミド (化合物 1-5)

Cc1cc(C)cc(NC(=O)c2ccnc2SCc3ccc(N4CCCCC4)cn3)c1

$\delta$  1. 4 6 – 1. 6 0 (m, 6 H), 2. 2 5 (s, 6 H), 3. 4 6 (t, J = 5. 2 Hz, 4 H), 4. 3 0 (s, 2 H), 6. 5 8 (d, J = 6. 1 Hz, 1 H), 6. 7 6 (s, 1 H), 6. 8 2 (s, 1 H), 7. 2 8 (dd, J = 7. 6, 4. 9 Hz, 1 H), 7. 3 2 (s, 2 H), 7. 9 1 (m, 1 H), 7. 9 6 (m, 1 H), 8. 5 8 (dd, J = 4. 9, 1. 8 Hz, 1 H), 10. 3 0 (s, 1 H)

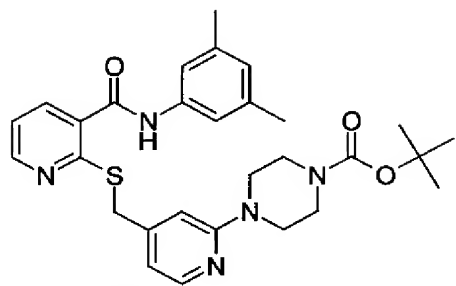
2-[2-(4-アセチルピペラジン-1-イル)ピリジン-4-イルメチルチオ]-N-(3,5-ジメチルフェニル)ピリジン-3-カルボキサミド (化合物1-6)

CC(=O)N1CCN(CC1)C2=CC=CC=C2SC3=CC=CC=C3C(=O)N4C=CC=C(C)C4

$\delta$  2. 1 3 (s, 3H), 2. 3 2 (s, 6H), 3. 4 6-3. 4 9 (m, 2H),  
 3. 5 4-3. 5 6 (m, 2H), 3. 5 9-3. 6 1 (m, 2H), 3. 7 0-3. 7  
 3 (m, 2H), 4. 3 9 (s, 2H), 6. 7 2 (m, 1H), 6. 8 2 (s, 1H)  
 , 7. 0 0 (s, 1H), 7. 1 5 (dd, J = 7. 6, 4. 8 Hz, 1H), 7.  
 . 2 4 (s, 2H), 7. 7 5 (s, 1H), 7. 8 9 (dd, J = 7. 6, 1. 7  
 Hz, 1H), 8. 0 9 (dd, J = 4. 6, 1. 2 Hz, 1H), 8. 5 4 (dd, J = 4. 8, 1. 7 Hz, 1H)

2-[2-(4-tert-ブトキシカルボニルピペラジン-1-イル)ピリジン-4-イルメチルチオ]-N-(3,5-ジメチルフエニル)ピリジン-3-カルボキサミド (化合物 1-7)

【化 1 1 6】



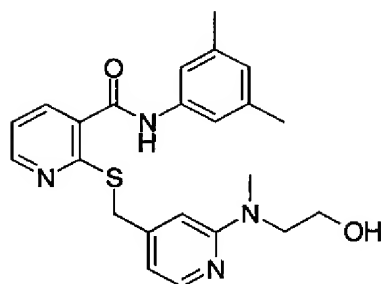
$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$  1.47 (s, 9H), 2.29 (s, 6H), 3.49 (br s, 8H), 4.36 (s, 2H), 6.68 (d,  $J$  = 5.3 Hz, 1H), 6.70 (s, 1H), 6.80 (s, 1H), 7.08 (dd,  $J$  = 7.6, 4.9 Hz, 1H), 7.29 (s, 2H), 7.85 (dd,  $J$  = 7.6, 1.7 Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 8.07 (d,  $J$  = 5.3 Hz, 1H), 8.51 (dd,  $J$  = 4.9, 1.7 Hz, 1H)

【0201】

N-(3,5-ジメチルフェニル)-2-[[2-[[N-(2-ヒドロキシエチル)-N-メチルアミノ]ピリジン-4-イルメチルチオ]ピリジン-3-カルボキサミド (化合物 1-8)

【化 1 1 7】



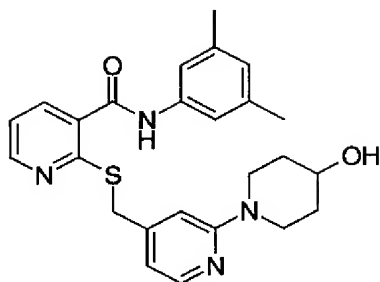
$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$  2.17 (s, 1H), 2.32 (s, 6H), 3.02 (s, 3H), 3.66 (t,  $J$  = 5.0 Hz, 2H), 3.79 (t,  $J$  = 5.0 Hz, 2H), 4.38 (s, 2H), 6.59 (s, 1H), 6.63 (dd,  $J$  = 5.2, 1.8 Hz, 1H), 6.81 (s, 1H), 7.13 (dd,  $J$  = 7.6, 4.9 Hz, 1H), 7.24 (s, 2H), 7.87 (s, 1H), 7.89 (dd,  $J$  = 7.6, 1.5 Hz, 1H), 7.94 (d,  $J$  = 5.2 Hz, 1H), 8.53 (dd,  $J$  = 4.9, 1.5 Hz, 1H)

【0202】

N-(3,5-ジメチルフェニル)-2-[[2-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)ピリジン-4-イルメチルチオ]ピリジン-3-カルボキサミド (化合物 1-9)

【化118】



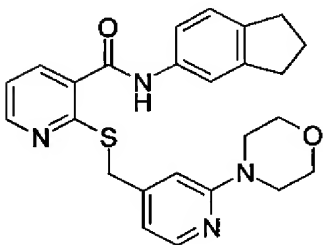
$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$  1.43 (s, 1H), 1.48–1.61 (m, 2H), 1.92–1.98 (m, 2H), 2.32 (s, 6H), 3.09–3.14 (m, 2H), 3.90 (m, 1H), 4.01–4.06 (m, 2H), 4.38 (s, 2H), 6.64 (dd,  $J$  = 5.1, 1.1 Hz, 1H), 6.73 (s, 1H), 6.82 (s, 1H), 7.14 (dd,  $J$  = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 7.24 (s, 2H), 7.79 (s, 1H), 7.90 (d,  $J$  = 4.8 Hz, 1H), 8.08 (d,  $J$  = 5.1 Hz, 1H), 8.55 (dd,  $J$  = 4.8, 1.8 Hz, 1H)

【0203】

N-(インダン-5-イル)-2-(2-モルホリノピリジン-4-イルメチルチオ)ピリジン-3-カルボキサミド (化合物1-10)

【化119】



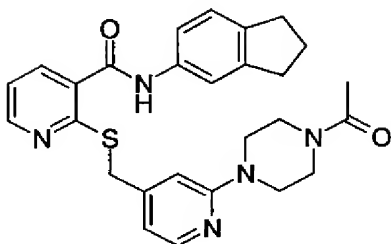
$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$  2.03–2.13 (m, 2H), 2.85–2.94 (m, 4H), 3.47 (t,  $J$  = 4.9 Hz, 4H), 3.80 (t,  $J$  = 4.9 Hz, 4H), 4.39 (s, 2H), 6.68–6.72 (m, 2H), 7.15 (dd,  $J$  = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 7.19 (d,  $J$  = 8.3 Hz, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.91 (d,  $J$  = 7.6 Hz, 1H), 8.10 (d,  $J$  = 5.2 Hz, 1H), 8.54 (dd,  $J$  = 4.8, 1.8 Hz, 1H)

【0204】

2-[2-(4-アセチルピペラジン-1-イル)ピリジン-4-イルメチルチオ]-N-(インダン-5-イル)ピリジン-3-カルボキサミド (化合物1-11)

【化120】





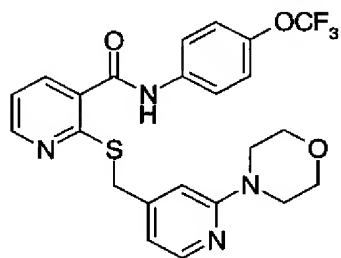
$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$  2.09 (t,  $J = 7.3$  Hz, 2H), 2.13 (s, 3H), 2.87–2.94 (m, 4H), 3.47 (t,  $J = 5.2$  Hz, 2H), 3.53–3.58 (m, 2H), 3.59–3.62 (m, 2H), 3.72 (t,  $J = 5.2$  Hz, 2H), 4.39 (s, 2H), 6.72 (m, 2H), 7.15 (dd,  $J = 7.6, 4.8$  Hz, 1H), 7.19 (d,  $J = 8.9$  Hz, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.91 (d,  $J = 6.7$  Hz, 1H), 8.09 (m, 1H), 8.54 (dd,  $J = 4.8, 1.8$  Hz, 1H)

【0205】

2-[(2-モルホリノピリジン-4-イルメチルチオ)-N-(4-トリフルオロメトキシフェニル)ピリジン-3-カルボキサミド (化合物1-12)]

【化121】



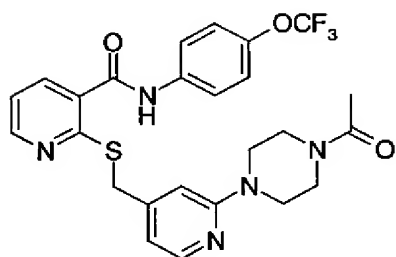
$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )

$\delta$  3.38 (t,  $J = 4.8$  Hz, 4H), 3.66 (t,  $J = 4.8$  Hz, 4H), 4.33 (s, 2H), 6.70 (dd,  $J = 5.2, 1.2$  Hz, 1H), 6.86 (s, 1H), 7.31 (dd,  $J = 7.6, 4.9$  Hz, 1H), 7.37 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H), 7.80 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H), 7.97 (dd,  $J = 7.6, 1.8$  Hz, 1H), 8.01 (d,  $J = 5.2$  Hz, 1H), 8.62 (dd,  $J = 4.9, 1.8$  Hz, 1H), 10.66 (s, 1H)

【0206】

2-[2-(4-アセチルピペラジン-1-イル)ピリジン-4-イルメチルチオ]-N-(4-トリフルオロメトキシフェニル)ピリジン-3-カルボキサミド (化合物1-13)]

【化122】



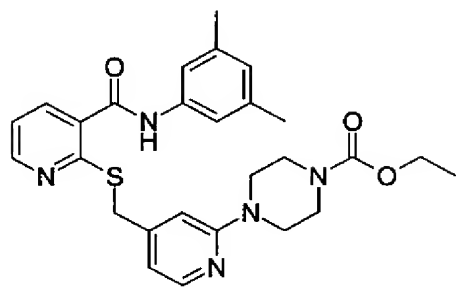
$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$  2.05 (s, 3H), 3.44–3.49 (m, 2H), 3.52–3.57 (m, 2H), 3.59–3.63 (m, 2H), 3.68–3.73 (m, 2H), 4.40 (s, 2H), 6.70–6.73 (m, 2H), 7.17 (dd,  $J = 7.6, 4.9$  Hz, 1H), 7.23 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2H), 7.64 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2H), 7.92 (dd,  $J = 7.6, 1.7$  Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 8.10 (dd,  $J = 5.1, 0.7$  Hz, 1H), 8.57 (dd,  $J = 4.9, 1.7$  Hz, 1H)

【 0 2 0 7 】

N－（3，5－ジメチルフェニル）－2－〔2－（4－エトキシカルボニルピペラジーン－1－イル）ピリジン－4－イルメチルチオ〕ピリジン－3－カルボキサミド（化合物1－14）

【化123】



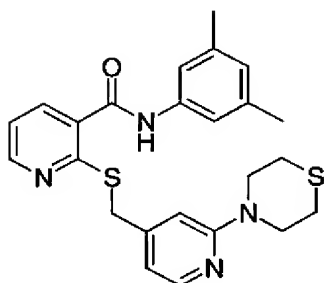
$^1\text{H-NMR}$ （400MHz，DMSO- $d_6$ ）

$\delta$  1.15－1.21（m，3H），2.25（s，6H），3.18－3.40（m，2H），3.41－3.48（m，6H），4.03－4.09（m，2H），4.32（s，2H），6.68（d， $J$  = 5.0 Hz，1H），6.76（s，1H），6.88（s，1H），7.28（dd， $J$  = 7.6，4.9 Hz，1H），7.32（s，2H），7.91（dd， $J$  = 7.6，1.7 Hz，1H），8.00（d， $J$  = 5.0 Hz，1H），8.59（dd， $J$  = 4.9，1.7 Hz，1H），10.31（s，1H）

【 0 2 0 8 】

N－（3，5－ジメチルフェニル）－2－（2－チオモルホリノピリジン－4－イルメチルチオ）ピリジン－3－カルボキサミド（化合物1－15）

【化124】



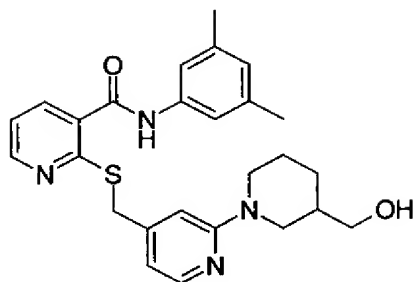
$^1\text{H-NMR}$ （400MHz，DMSO- $d_6$ ）

$\delta$  2.25（s，6H），2.49－2.56（m，4H），3.84－3.87（m，4H），4.30（s，2H），6.62（d， $J$  = 5.3 Hz，1H），6.76（s，1H），6.86（s，1H），7.28（dd， $J$  = 7.6，4.9 Hz，1H），7.32（s，2H），7.91（dd， $J$  = 7.6，1.7 Hz，1H），7.98（d， $J$  = 5.3 Hz，1H），8.59（dd， $J$  = 4.9，1.7 Hz，1H），10.31（s，1H）

【 0 2 0 9 】

N－（3，5－ジメチルフェニル）－2－〔2－（3－ヒドロキシメチルピペリジン－1－イル）ピリジン－4－イルメチルチオ〕ピリジン－3－カルボキサミド（化合物1－16）

【化 1 2 5】

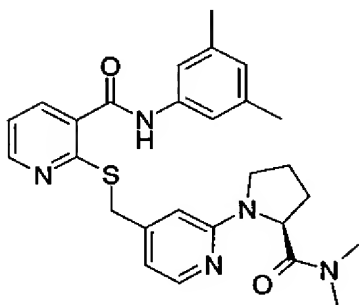


$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  
 $\delta$  1.14 (m, 1H), 1.37–1.74 (m, 4H), 2.25 (s, 6H), 2.71–2.77 (m, 2H), 3.24–3.35 (m, 2H), 4.12 (d,  $J$  = 13.1 Hz, 1H), 4.24 (d,  $J$  = 13.1 Hz, 1H), 4.29 (s, 2H), 4.54 (t,  $J$  = 5.2 Hz, 1H), 6.58 (d,  $J$  = 5.2 Hz, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.82 (s, 1H), 7.27 (dd,  $J$  = 7.6, 4.9 Hz, 1H), 7.32 (s, 2H), 7.91 (dd,  $J$  = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 7.95 (d,  $J$  = 5.2 Hz, 1H), 8.59 (dd,  $J$  = 4.9, 1.6 Hz, 1H), 10.30 (s, 1H)

【0 2 1 0】

2-【2-[(2S)-ジメチルアミノカルボニルピロリジン-1-イル]ピリジン-4-イルメチルチオ]-N-(3,5-ジメチルフェニル)ピリジン-3-カルボキサミド (化合物 1-17)

【化 1 2 6】

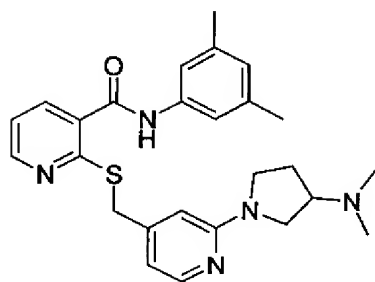


$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  
 $\delta$  1.90–2.00 (m, 2H), 2.25 (s, 6H), 2.76 (s, 3H), 3.08 (s, 3H), 3.20–3.45 (m, 4H), 4.29 (d,  $J$  = 8.3 Hz, 2H), 4.87 (m, 1H), 6.41 (s, 1H), 6.53 (dd,  $J$  = 5.4, 1.3 Hz, 1H), 6.75 (s, 1H), 7.27 (dd,  $J$  = 7.5, 4.9 Hz, 1H), 7.32 (s, 2H), 7.87 (d,  $J$  = 5.4 Hz, 1H), 7.89 (dd,  $J$  = 7.5, 1.7 Hz, 1H), 8.59 (dd,  $J$  = 4.9, 1.7 Hz, 1H), 10.32 (s, 1H)

【0 2 1 1】

2-【2-(3-ジメチルアミノピロリジン-1-イル)ピリジン-4-イルメチルチオ]-N-(3,5-ジメチルフェニル)ピリジン-3-カルボキサミド (化合物 1-18)

【化127】



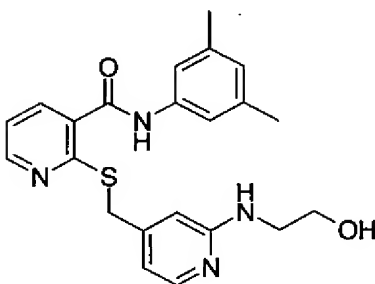
$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )

$\delta$  1.75 (m, 1H), 2.11 (m, 1H), 2.17 (s, 6H), 2.25 (s, 6H), 2.74 (m, 1H), 3.04 (m, 1H), 3.28 (m, 1H), 3.50 (t,  $J$  = 8.5 Hz, 1H), 3.60 (dd,  $J$  = 9.8, 7.1 Hz, 1H), 4.30 (s, 2H), 6.48 (s, 1H), 6.54 (dd,  $J$  = 5.1, 1.2 Hz, 1H), 6.76 (s, 1H), 7.27 (dd,  $J$  = 7.8, 5.0 Hz, 1H), 7.32 (s, 2H), 7.89–7.93 (m, 2H), 8.59 (dd,  $J$  = 5.0, 1.7 Hz, 1H), 10.30 (s, 1H)

【0212】

N-(3,5-ジメチルフェニル)-2-[2-(2-ヒドロキシエチルアミノ)ピリジン-4-イルメチルチオ]ピリジン-3-カルボキサミド (化合物1-19)

【化128】



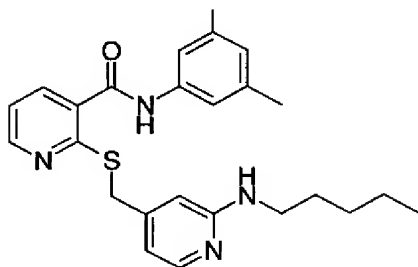
$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, CDCl $_3$ )

$\delta$  2.32 (s, 6H), 2.88 (s, 1H), 3.43 (t,  $J$  = 4.6 Hz, 2H), 3.74 (t,  $J$  = 4.6 Hz, 2H), 4.34 (s, 2H), 5.08 (s, 1H), 6.52 (s, 1H), 6.63 (dd,  $J$  = 5.4, 1.2 Hz, 1H), 6.81 (d,  $J$  = 0.8 Hz, 1H), 7.11 (dd,  $J$  = 7.8, 4.8 Hz, 1H), 7.24 (s, 2H), 7.83–7.93 (m, 3H), 8.51 (dd,  $J$  = 4.8, 1.7 Hz, 1H)

【0213】

N-(3,5-ジメチルフェニル)-2-(2-n-ペンチルアミノピリジン-4-イルメチルチオ)ピリジン-3-カルボキサミド (化合物1-20)

【化129】



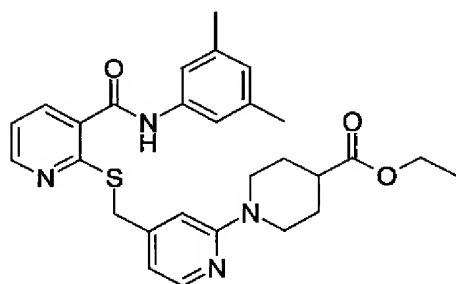
$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$  0.86–0.92 (m, 3H), 1.20–1.38 (m, 4H), 1.55–1.60 (m, 2H), 2.31 (s, 6H), 3.18–3.20 (m, 2H), 4.35 (s, 2H), 4.57 (s, 1H), 6.41 (s, 1H), 6.58 (dd,  $J = 5.2, 1.5$  Hz, 1H), 6.80 (s, 1H), 7.09 (dd,  $J = 7.6, 4.9$  Hz, 1H), 7.24 (s, 2H), 7.86 (dd,  $J = 7.6, 1.7$  Hz, 1H), 7.94 (d,  $J = 5.2$  Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 8.51 (dd,  $J = 4.9, 1.7$  Hz, 1H)

【0214】

N-(3,5-ジメチルフェニル)-2-[2-(4-エトキシカルボニルピリジン-1-イル)ピリジン-4-イルメチルチオ]ピリジン-3-カルボキサミド (化合物1-21)

【化130】



$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )

$\delta$  1.18 (t,  $J = 7.0$  Hz, 3H), 1.48–1.51 (m, 2H), 1.82–1.86 (m, 2H), 2.25 (s, 6H), 2.57 (m, 1H), 2.86–2.93 (m, 2H), 4.06 (q,  $J = 7.0$  Hz, 2H), 4.13–4.16 (m, 2H), 4.30 (s, 2H), 6.62 (dd,  $J = 5.1, 1.1$  Hz, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.87 (s, 1H), 7.28 (dd,  $J = 7.6, 4.9$  Hz, 1H), 7.32 (s, 2H), 7.91 (dd,  $J = 7.6, 1.7$  Hz, 1H), 7.98 (d,  $J = 5.2$  Hz, 1H), 8.59 (dd,  $J = 4.9, 1.7$  Hz, 1H), 10.31 (s, 1H)

【0215】

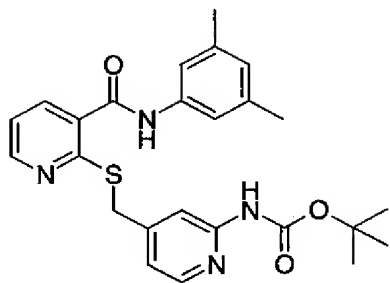
実施例2

2-(2-tert-ブトキシカルボニルアミノピリジン-4-イルメチルチオ)-N-(3,5-ジメチルフェニル)ピリジン-3-カルボキサミド (化合物2-1)

【0216】

室温下、2-(2-tert-ブトキシカルボニルアミノピリジン-4-イルメチルチオ)ピリジン-3-カルボン酸 (参考化合物9-1、500 mg、1.4 mmol) と3,5-キシリジン (180 mg、1.5 mmol) とN,N-ジイソプロピルエチルアミン (0.72 mL、4.1 mmol) のN,N-ジメチルホルムアミド (7 mL) 溶液にO-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラウロニウムヘキサフルオロフォスフェート (630 mg、1.7 mmol) を加え、12時間攪拌した。反応溶液に酢酸エチル (30 mL) を加え、飽和食塩水 (50 mL) で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。有機層を減圧下で濃縮し、得られる残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、標的化合物670 mgを無色固体として定量的に得た。

【化 1 3 1】



$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )

$\delta$  1.45 (s, 9H), 2.25 (s, 6H), 4.38 (s, 2H), 6.76 (s, 1H), 7.03 (d,  $J$  = 5.2 Hz, 1H), 7.28 (dd,  $J$  = 7.6, 4.9 Hz, 1H), 7.32 (s, 2H), 7.87 (s, 1H), 7.92 (dd,  $J$  = 7.6, 1.8 Hz, 1H), 8.11 (d,  $J$  = 5.2 Hz, 1H), 8.57 (dd,  $J$  = 4.9, 1.8 Hz, 1H), 9.66 (s, 1H), 10.30 (br s, 1H)

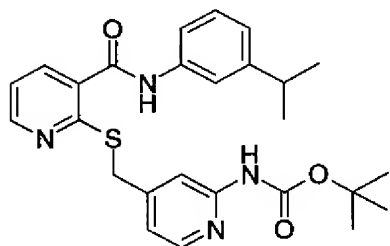
【0 2 1 7】

以下、参考化合物 9-1~6、市販化合物および既知化合物から選択される化合物を使用して、化合物 2-1 の製造方法に準じ、化合物 2-2~33 を得た。

【0 2 1 8】

2-(2-tert-ブトキシカルボニルアミノピリジン-4-イルメチルチオ)-N-(3-イソプロピルフェニル)ピリジン-3-カルボキサミド (化合物 2-2)

【化 1 3 2】



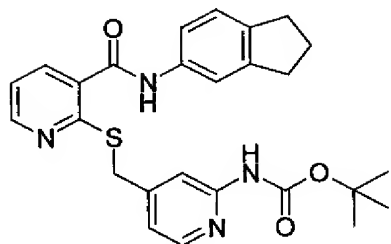
$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )

$\delta$  1.20 (d,  $J$  = 7.0 Hz, 6H), 1.45 (s, 9H), 2.86 (m, 1H), 4.39 (s, 2H), 7.00 (d,  $J$  = 7.6 Hz, 1H), 7.04 (dd,  $J$  = 4.9, 1.5 Hz, 1H), 7.24-7.30 (m, 2H), 7.51 (d,  $J$  = 7.6 Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.96 (dd,  $J$  = 7.6, 1.5 Hz, 1H), 8.11 (m, 1H), 8.58 (dd,  $J$  = 4.9, 1.5 Hz, 1H), 9.66 (s, 1H), 10.39 (s, 1H)

【0 2 1 9】

2-(2-tert-ブトキシカルボニルアミノピリジン-4-イルメチルチオ)-N-(インダン-5-イル)ピリジン-3-カルボキサミド (化合物 2-3)

## 【化 1 3 3】

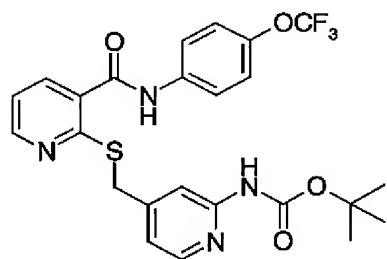
<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)

$\delta$  1.45 (s, 9H), 1.98–2.04 (m, 2H), 2.80–2.89 (m, 4H), 4.38 (s, 2H), 7.03 (dd, J = 4.9, 1.5 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.28 (dd, J = 7.6, 4.9 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.93 (dd, J = 7.6, 1.5 Hz, 1H), 8.11 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 8.57 (dd, J = 4.9, 1.5 Hz, 1H), 9.67 (s, 1H), 10.33 (s, 1H)

【 0 2 2 0 】

2-(2-tert-ブトキシカルボニルアミノピリジン-4-イルメチルチオ)-N-(4-トリフルオロメトキシフェニル)ピリジン-3-カルボキサミド (化合物2-4)

【化 1 3 4】

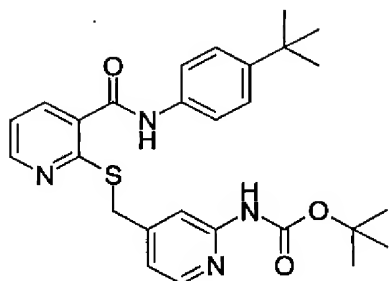
<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)

$\delta$  1.45 (s, 9H), 4.39 (s, 2H), 7.03 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.30 (dd, J = 7.6, 4.9 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.81 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.87 (s, 1H), 7.98 (dd, J = 7.6, 1.8 Hz, 1H), 8.11 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.60 (dd, J = 4.9, 1.8 Hz, 1H), 9.67 (s, 1H), 10.66 (s, 1H)

【 0 2 2 1 】

2-(2-tert-ブトキシカルボニルアミノピリジン-4-イルメチルチオ)-N-(4-tert-ブチルフェニル)ピリジン-3-カルボキサミド (化合物 2-5)

## 【化 1 3 5】

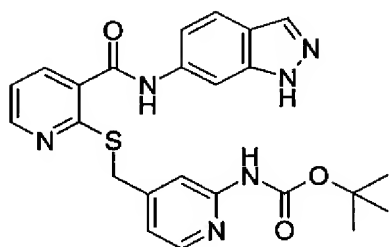
<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)

$\delta$  1.27 (s, 9H), 1.45 (s, 9H), 4.38 (s, 2H), 7.03 (d,  $J$  = 5.2 Hz, 1H), 7.28 (dd,  $J$  = 7.6, 4.9 Hz, 1H), 7.36 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 2H), 7.60 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 2H), 7.87 (s, 1H), 7.94 (dd,  $J$  = 7.6, 1.5 Hz, 1H), 8.11 (d,  $J$  = 5.2 Hz, 1H), 8.58 (dd,  $J$  = 4.9, 1.5 Hz, 1H), 9.67 (s, 1H), 10.39 (s, 1H)

【0222】

2-〔2-tert-ブトキシカルボニルアミノピリジン-4-イルメチルチオ〕-N-(1H-インダゾール-6-イル)ピリジン-3-カルボキサミド (化合物2-6)

【化136】



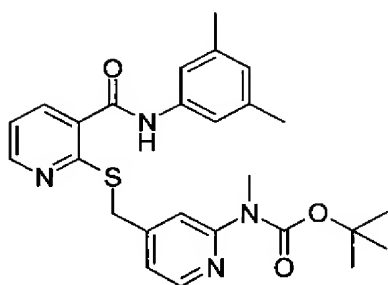
$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )

$\delta$  1.45 (s, 9H), 4.40 (s, 2H), 7.04 (d,  $J$  = 5.2 Hz, 1H), 7.24 (d,  $J$  = 8.3 Hz, 1H), 7.31 (dd,  $J$  = 7.6, 4.9 Hz, 1H), 7.69 (d,  $J$  = 8.3 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.97-8.00 (m, 2H), 8.11 (d,  $J$  = 5.2 Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.60 (dd,  $J$  = 4.9, 1.6 Hz, 1H), 9.68 (s, 1H), 10.60 (s, 1H), 12.95 (s, 1H)

【0223】

2-〔2-(N-tert-ブトキシカルボニル-N-メチルアミノ)ピリジン-4-イルメチルチオ〕-N-(3,5-ジメチルフェニル)ピリジン-3-カルボキサミド (化合物2-7)

【化137】



$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )

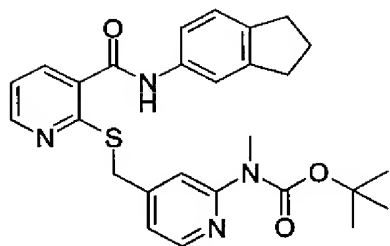
$\delta$  1.41 (s, 9H), 2.25 (s, 6H), 3.24 (s, 3H), 4.41 (s, 2H), 6.76 (s, 1H), 7.15 (d,  $J$  = 5.2 Hz, 1H), 7.28 (dd,  $J$  = 7.6, 4.9 Hz, 1H), 7.31 (s, 2H), 7.64 (s, 1H), 7.93 (dd,  $J$  = 7.6, 1.5 Hz, 1H), 8.25 (d,  $J$  = 5.2 Hz, 1H), 8.58 (dd,  $J$  = 4.9, 1.5 Hz, 1H), 10.29 (s, 1H)

【0224】

2-〔2-(N-tert-ブトキシカルボニル-N-メチルアミノ)ピリジン-4-イルメチルチオ〕-N-(インダン-5-イル)ピリジン-3-カルボキサミド (化合物2-8)



【化138】



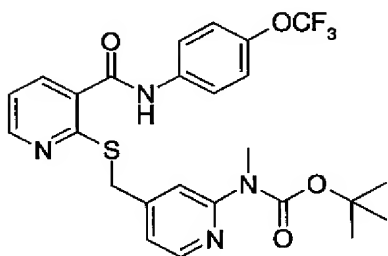
$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )

$\delta$  1.41 (s, 9H), 2.01 (t,  $J$  = 7.3 Hz, 2H), 2.80–2.86 (m, 4H), 3.24 (s, 3H), 4.41 (s, 2H), 7.14–7.18 (m, 2H), 7.28 (dd,  $J$  = 7.6, 4.9 Hz, 1H), 7.38 (d,  $J$  = 8.6 Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.92 (dd,  $J$  = 7.6, 1.8 Hz, 1H), 8.24 (d,  $J$  = 4.9 Hz, 1H), 8.58 (dd,  $J$  = 4.9, 1.8 Hz, 1H), 10.33 (s, 1H)

【0225】

2-【2-(*N*-tert-ブトキシカルボニル-*N*-メチルアミノ)ピリジン-4-イルメチルチオ]-*N*-(4-トリフルオロメトキシフェニル)ピリジン-3-カルボキサミド (化合物2-9)

【化139】



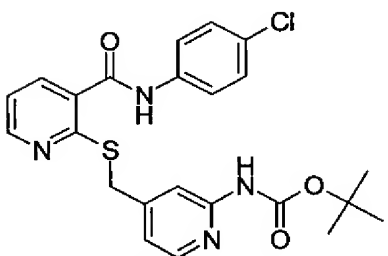
$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )

$\delta$  1.40 (s, 9H), 3.24 (s, 3H), 4.43 (s, 2H), 7.15 (dd,  $J$  = 5.2, 1.5 Hz, 1H), 7.31 (dd,  $J$  = 7.6, 4.9 Hz, 1H), 7.37 (d,  $J$  = 8.6 Hz, 2H), 7.63 (s, 1H), 7.80 (d,  $J$  = 9.2 Hz, 2H), 7.99 (dd,  $J$  = 7.6, 1.8 Hz, 1H), 8.23 (d,  $J$  = 5.2 Hz, 1H), 8.60 (dd,  $J$  = 4.9, 1.8 Hz, 1H), 10.65 (s, 1H)

【0226】

2-(2-(*N*-tert-ブトキシカルボニルアミノピリジン-4-イルメチルチオ)-*N*-(4-クロロフェニル)ピリジン-3-カルボキサミド (化合物2-10)

【化140】



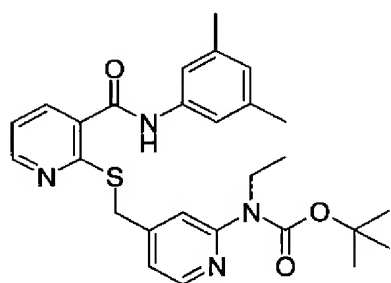
$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )

$\delta$  1.45 (s, 9H), 4.39 (s, 2H), 7.03 (d,  $J$  = 5.2 Hz, 1H), 7.29 (dd,  $J$  = 7.6, 4.9 Hz, 1H), 7.41 (d,  $J$  = 8.9 Hz, 2H), 7.72 (d,  $J$  = 8.9 Hz, 2H), 7.87 (s, 1H), 7.98 (dd,  $J$  = 7.6, 1.5 Hz, 1H), 8.10 (d,  $J$  = 5.2 Hz, 1H), 8.59 (dd,  $J$  = 4.9, 1.5 Hz, 1H), 9.66 (s, 1H), 10.60 (s, 1H)

【0227】

2-【2-(*N*-tert-ブトキシカルボニル-N-エチルアミノ)ピリジン-4-イルメチルチオ]-N-(3,5-ジメチルフェニル)ピリジン-3-カルボキサミド(化合物2-11)

【化141】



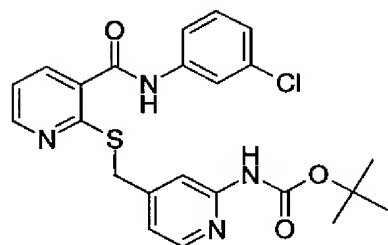
$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

$\delta$  1.19 (t,  $J$  = 6.9 Hz, 3H), 1.47 (s, 9H), 2.31 (s, 6H), 3.94 (q,  $J$  = 6.9 Hz, 2H), 4.45 (s, 2H), 6.79 (s, 1H), 7.04 (dd,  $J$  = 5.1, 1.4 Hz, 1H), 7.14 (dd,  $J$  = 7.6, 4.9 Hz, 1H), 7.22 (s, 2H), 7.56 (s, 1H), 7.86 (dd,  $J$  = 7.6, 1.8 Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 8.25 (d,  $J$  = 5.1 Hz, 1H), 8.55 (dd,  $J$  = 4.9, 1.8 Hz, 1H)

【0228】

2-(2-(*N*-tert-ブトキシカルボニルアミノピリジン-4-イルメチルチオ)-N-(3-クロロフェニル)ピリジン-3-カルボキサミド(化合物2-12)

【化142】



$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)

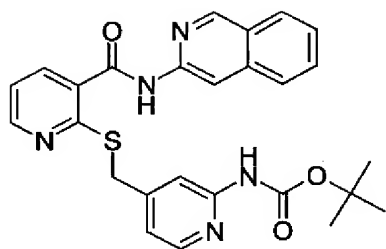
$\delta$  1.45 (s, 9H), 4.39 (s, 2H), 7.03 (d,  $J$  = 5.2 Hz, 1H), 7.19 (d,  $J$  = 8.2 Hz, 1H), 7.30 (dd,  $J$  = 7.6, 4.9 Hz, 1H), 7.38 (t,  $J$  = 8.1 Hz, 1H), 7.59 (d,  $J$  = 8.2 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.99 (dd,  $J$  = 7.6, 1.8 Hz, 1H), 8.11 (d,  $J$  = 5.2 Hz, 1H), 8.60 (dd,  $J$  = 4.9, 1.8 Hz, 1H), 9.67 (s, 1H), 10.64 (s, 1H)

【0229】

2-(2-(*N*-tert-ブトキシカルボニルアミノピリジン-4-イルメチルチオ)-N-

(イソキノリン-3-イル)ピリジン-3-カルボキサミド (化合物 2-13)

【化 1 4 3】

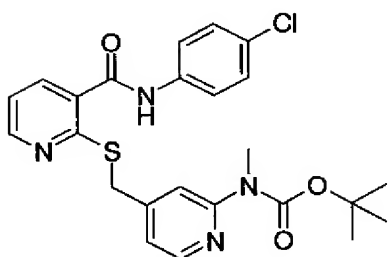
<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)

$\delta$  1.45 (s, 9H), 4.40 (s, 2H), 7.05 (dd, J = 5.2, 1.5 Hz, 1H), 7.28 (dd, J = 7.6, 4.9 Hz, 1H), 7.58 (ddd, J = 7.1, 6.8, 1.0 Hz, 1H), 7.75 (ddd, J = 7.1, 6.8, 1.0 Hz, 1H), 7.88 (br s, 1H), 7.98 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 8.06 (dd, J = 7.6, 1.7 Hz, 1H), 8.08 (br s, 1H), 8.11 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.59 (dd, J = 4.9, 1.7 Hz, 1H), 8.59 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 9.19 (s, 1H), 9.68 (s, 1H), 11.16 (s, 1H)

【 0 2 3 0 】

2-〔2-(N-tert-ブトキシカルボニル-N-メチルアミノ)ピリジン-4-イルメチルチオ〕-N-(4-クロロフェニル)ピリジン-3-カルボキサミド(化合物2-14)

【化 1 4 4】

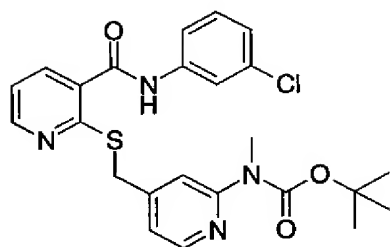
<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)

$\delta$  1.40 (s, 9H), 3.24 (s, 3H), 4.42 (s, 2H), 7.15 (dd, J = 5.2, 1.7 Hz, 1H), 7.30 (dd, J = 7.6, 4.9 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.63 (s, 1H), 7.72 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.98 (dd, J = 7.6, 1.7 Hz, 1H), 8.24 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.60 (dd, J = 4.9, 1.7 Hz, 1H), 10.58 (s, 1H)

【 0 2 3 1 】

2-〔2-(N-tert-ブトキシカルボニル-N-メチルアミノ)ピリジン-4-イルメチルチオ〕-N-(3-クロロフェニル)ピリジン-3-カルボキサミド(化合物2-15)

【化145】



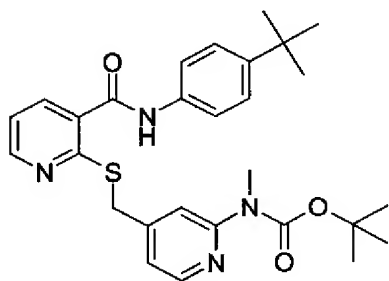
$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )

$\delta$  1.40 (s, 9H), 3.24 (s, 3H), 4.43 (s, 2H), 7.16–7.18 (m, 2H), 7.31 (dd,  $J$  = 7.6, 4.9 Hz, 1H), 7.38 (t,  $J$  = 8.1 Hz, 1H), 7.58 (d,  $J$  = 9.3 Hz, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.88 (t,  $J$  = 2.0 Hz, 1H), 7.99 (dd,  $J$  = 7.6, 1.7 Hz, 1H), 8.24 (dd,  $J$  = 5.0, 0.6 Hz, 1H), 8.60 (dd,  $J$  = 4.9, 1.7 Hz, 1H), 10.63 (s, 1H)

【0232】

2-【2-(*N*-tert-ブトキシカルボニル-*N*-メチルアミノ)ピリジン-4-イルメチルチオ]-*N*-(4-tert-ブチルフェニル)ピリジン-3-カルボキサミド (化合物2-16)

【化146】



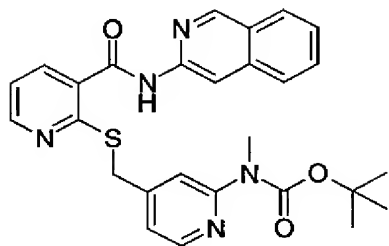
$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )

$\delta$  1.27 (s, 9H), 1.40 (s, 9H), 3.24 (s, 3H), 4.41 (s, 2H), 7.15 (dd,  $J$  = 5.2, 1.6 Hz, 1H), 7.29 (dd,  $J$  = 7.6, 4.9 Hz, 1H), 7.36 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 2H), 7.60 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 2H), 7.63 (s, 1H), 7.94 (dd,  $J$  = 7.6, 1.7 Hz, 1H), 8.24 (d,  $J$  = 5.1 Hz, 1H), 8.58 (dd,  $J$  = 4.9, 1.7 Hz, 1H), 10.37 (s, 1H)

【0233】

2-【2-(*N*-tert-ブトキシカルボニル-*N*-メチルアミノ)ピリジン-4-イルメチルチオ]-*N*-(イソキノリン-3-イル)ピリジン-3-カルボキサミド (化合物2-17)

【化147】



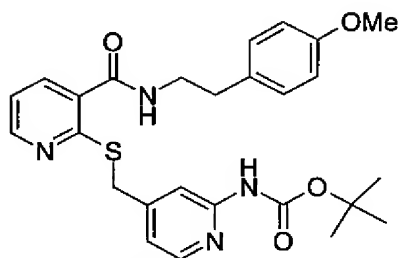
$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )

$\delta$  1.39 (s, 9H), 3.24 (s, 3H), 4.43 (s, 2H), 7.16 (dd,  $J$  = 5.2, 1.5 Hz, 1H), 7.28 (dd,  $J$  = 7.6, 4.9 Hz, 1H), 7.58 (t,  $J$  = 7.6 Hz, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.75 (t,  $J$  = 8.1 Hz, 1H), 7.97 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 1H), 8.05–8.10 (m, 2H), 8.25 (d,  $J$  = 5.2 Hz, 1H), 8.59–8.60 (m, 2H), 9.19 (s, 1H), 11.15 (s, 1H)

【0234】

2-(2-tert-butoxycarbonyl-4-((2-((4-methoxyphenyl)ethyl)amino)pyridin-3-ylthio)pyridin-6-yl)pyridine-4-carboxamide (化合物2-18)

【化148】



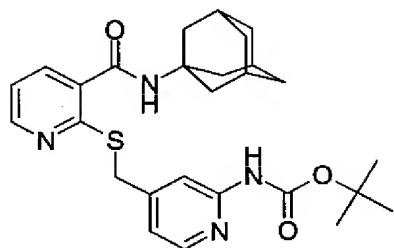
$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )

$\delta$  1.46 (s, 9H), 2.75 (t,  $J$  = 7.3 Hz, 2H), 3.35–3.41 (m, 2H), 3.71 (s, 3H), 4.33 (s, 2H), 6.83 (d,  $J$  = 8.5 Hz, 2H), 7.02 (dd,  $J$  = 4.9, 1.2 Hz, 1H), 7.15 (d,  $J$  = 8.5 Hz, 2H), 7.21 (dd,  $J$  = 7.6, 4.9 Hz, 1H), 7.73 (dd,  $J$  = 7.6, 1.7 Hz, 1H), 7.87 (br s, 1H), 8.11 (d,  $J$  = 4.9 Hz, 1H), 8.52 (dd,  $J$  = 4.9, 1.7 Hz, 1H), 8.58 (t,  $J$  = 5.4 Hz, 1H), 9.68 (s, 1H)

【0235】

N-(adamantan-1-yl)-2-(2-tert-butoxycarbonyl-4-((2-((4-methoxyphenyl)ethyl)amino)pyridin-3-ylthio)pyridin-6-yl)pyridine-4-carboxamide (化合物2-19)

【化149】



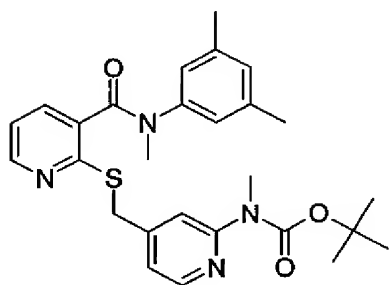
$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )

$\delta$  1.47 (s, 9H), 1.64 (br s, 6H), 2.03 (br s, 9H), 4.35 (s, 2H), 7.03 (dd,  $J = 5.4, 1.5$  Hz, 1H), 7.17 (dd,  $J = 7.6, 4.9$  Hz, 1H), 7.67 (dd,  $J = 7.6, 1.7$  Hz, 1H), 7.85–7.92 (m, 2H), 8.11 (d,  $J = 5.4$  Hz, 1H), 8.48 (dd,  $J = 4.9, 1.7$  Hz, 1H), 9.68 (s, 1H)

【0236】

2-〔2-(N-tert-ブトキシカルボニル-N-メチルアミノ)ピリジン-4-イルメチルチオ〕-N-(3,5-ジメチルフェニル)-N-メチルピリジン-3-カルボキサミド (化合物2-20)

【化150】



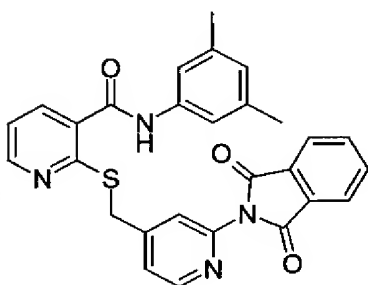
$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )

$\delta$  1.44 (s, 9H), 2.04 (s, 6H), 3.25 (s, 3H), 3.32 (s, 3H), 4.43 (s, 2H), 6.73–6.78 (m, 3H), 6.98 (m, 1H), 7.10 (d,  $J = 5.1$  Hz, 1H), 7.41 (m, 1H), 7.67 (s, 1H), 8.25 (d,  $J = 5.1$  Hz, 1H), 8.33 (m, 1H)

【0237】

N-(3,5-ジメチルフェニル)-2-(2-フタロイルアミノピリジン-4-イルメチルチオ)ピリジン-3-カルボキサミド (化合物2-21)

【化151】



$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )

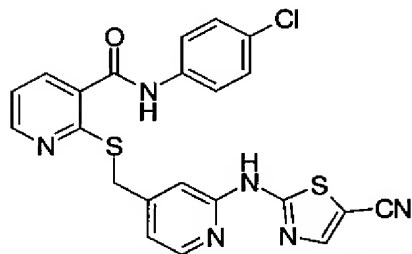
$\delta$  2.25 (s, 6H), 4.50 (s, 2H), 6.76 (s, 1H), 7.29 (

dd,  $J = 7.6, 4.9$  Hz, 1H), 7.32 (s, 2H), 7.56 (d,  $J = 5.1$  Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.94–8.00 (m, 5H), 8.52 (d,  $J = 5.1$  Hz, 1H), 8.59 (dd,  $J = 4.9, 1.7$  Hz, 1H), 10.32 (s, 1H)

【0238】

N-(4-クロロフェニル)-2-[2-(5-シアノチアゾール-2-イルアミノ)ピリジン-4-イルメチルチオ]ピリジン-3-カルボキサミド (化合物2-22)

【化152】



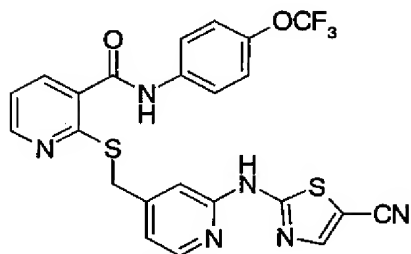
$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )

$\delta$  4.43 (s, 2H), 7.11 (d,  $J = 5.1$  Hz, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.31 (dd,  $J = 7.6, 4.9$  Hz, 1H), 7.42 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 7.73 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 7.99 (dd,  $J = 7.6, 1.7$  Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.28 (d,  $J = 5.1$  Hz, 1H), 8.60 (dd,  $J = 4.9, 1.7$  Hz, 1H), 10.60 (s, 1H), 12.20 (s, 1H)

【0239】

2-[2-(5-シアノチアゾール-2-イルアミノ)ピリジン-4-イルメチルチオ]-N-(4-トリフルオロメトキシフェニル)ピリジン-3-カルボキサミド (化合物2-23)

【化153】



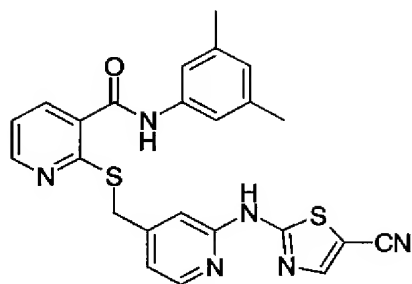
$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )

$\delta$  4.43 (s, 2H), 7.11 (d,  $J = 5.1$  Hz, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.32 (dd,  $J = 7.6, 4.9$  Hz, 1H), 7.38 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2H), 7.81 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2H), 8.00 (dd,  $J = 7.6, 1.7$  Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.28 (d,  $J = 5.1$  Hz, 1H), 8.61 (dd,  $J = 4.9, 1.7$  Hz, 1H), 10.67 (s, 1H), 12.21 (s, 1H)

【0240】

2-[2-(5-シアノチアゾール-2-イルアミノ)ピリジン-4-イルメチルチオ]-N-(3,5-ジメチルフェニル)ピリジン-3-カルボキサミド (化合物2-24)

【化154】



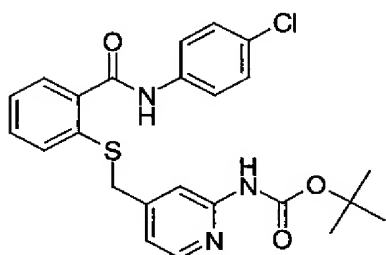
$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )

$\delta$  2.25 (s, 6H), 4.42 (s, 2H), 6.76 (s, 1H), 7.11 (d,  $J$  = 5.2 Hz, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.29 (dd,  $J$  = 7.6, 4.9 Hz, 1H), 7.32 (s, 2H), 7.94 (dd,  $J$  = 7.6, 1.5 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.28 (d,  $J$  = 5.2 Hz, 1H), 8.58 (dd,  $J$  = 4.9, 1.5 Hz, 1H), 10.31 (s, 1H), 12.21 (s, 1H)

【0241】

2-(2-tert-ブトキシカルボニルアミノピリジン-4-イルメチルチオ)-N-(4-クロロフェニル)ベンザミド (化合物2-25)

【化155】



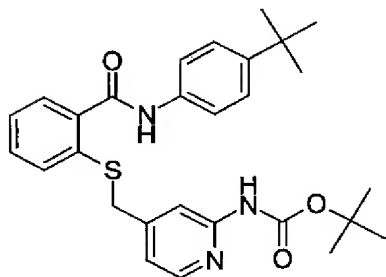
$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )

$\delta$  1.45 (s, 9H), 4.22 (s, 2H), 6.99 (d,  $J$  = 5.2 Hz, 1H), 7.30 (t,  $J$  = 7.6 Hz, 1H), 7.40 (d,  $J$  = 8.6 Hz, 2H), 7.42 (t,  $J$  = 7.6 Hz, 1H), 7.48 (d,  $J$  = 7.6 Hz, 1H), 7.52 (d,  $J$  = 7.6 Hz, 1H), 7.75 (d,  $J$  = 8.6 Hz, 2H), 7.83 (s, 1H), 8.11 (d,  $J$  = 5.2 Hz, 1H), 9.68 (s, 1H), 10.48 (s, 1H)

【0242】

2-(2-tert-ブトキシカルボニルアミノピリジン-4-イルメチルチオ)-N-(4-tert-ブチルフェニル)ベンザミド (化合物2-26)

【化156】



$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )

$\delta$  1.27 (s, 9H), 1.45 (s, 9H), 4.22 (s, 2H), 7.00 (

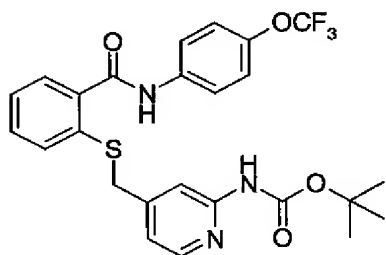


d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.28 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.40 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.84 (s, 1H), 8.11 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 9.70 (s, 1H), 10.27 (s, 1H)

【0243】

2-(2-tert-ブトキシカルボニルアミノピリジン-4-イルメチルチオ)-N-(4-トリフルオロメトキシフェニル)ベンザミド (化合物2-27)

【化157】



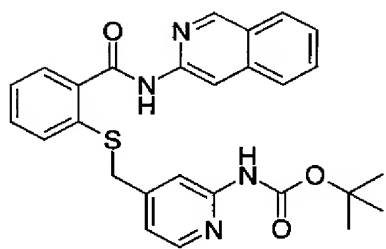
<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)

δ 1.45 (s, 9H), 4.23 (s, 2H), 6.99 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.30 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.43 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.84 (s, 1H), 8.11 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 9.68 (s, 1H), 10.55 (s, 1H)

【0244】

2-(2-tert-ブトキシカルボニルアミノピリジン-4-イルメチルチオ)-N-(イソキノリン-3-イル)ベンザミド (化合物2-28)

【化158】



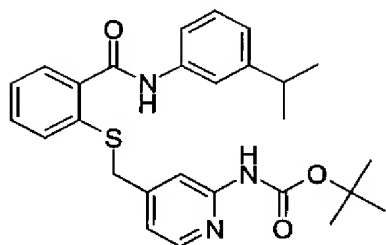
<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)

δ 1.44 (s, 9H), 4.24 (s, 2H), 7.01 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.43 (t, J = 8.3 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.57 (t, J = 8.3 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.74 (t, J = 8.3 Hz, 1H), 7.84 (br s, 1H), 7.97 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.11 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.60 (s, 1H), 9.18 (s, 1H), 9.71 (s, 1H), 10.96 (s, 1H)

【0245】

2-(2-tert-ブトキシカルボニルアミノピリジン-4-イルメチルチオ)-N-(3-イソプロピルフェニル)ベンザミド (化合物2-29)

【化159】



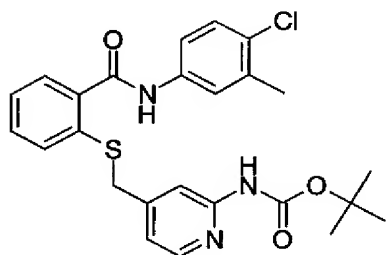
$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )

$\delta$  1.20 (d,  $J = 6.7$  Hz, 6H), 1.45 (s, 9H), 2.86 (m, 1H), 4.23 (s, 2H), 6.98 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.01 (d,  $J = 5.2$  Hz, 1H), 7.24 (t,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.28 (t,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.41 (t,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.46 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.50–7.55 (m, 2H), 7.62 (br s, 1H), 7.84 (s, 1H), 8.12 (d,  $J = 5.2$  Hz, 1H), 9.70 (s, 1H), 10.28 (s, 1H)

【0246】

2-(2-tert-ブトキシカルボニルアミノピリジン-4-イルメチルチオ)-N-(4-クロロ-3-メチルフェニル)ベンザミド (化合物2-30)

【化160】



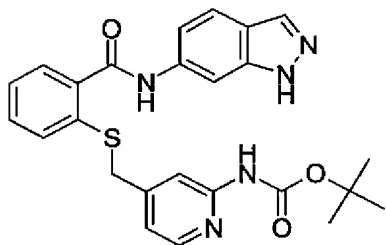
$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )

$\delta$  1.45 (s, 9H), 2.32 (s, 3H), 4.25 (s, 2H), 6.99 (d,  $J = 5.2$  Hz, 1H), 7.29 (t,  $J = 7.3$  Hz, 1H), 7.36 (t,  $J = 8.6$  Hz, 1H), 7.45 (m, 1H), 7.51 (d,  $J = 7.3$  Hz, 1H), 7.54 (d,  $J = 8.6$  Hz, 1H), 7.72–7.80 (m, 2H), 7.84 (br s, 1H), 8.11 (d,  $J = 5.2$  Hz, 1H), 9.70 (s, 1H), 10.41 (s, 1H)

【0247】

2-(2-tert-ブトキシカルボニルアミノピリジン-4-イルメチルチオ)-N-(1H-インダゾール-6-イル)ベンザミド (化合物2-31)

【化161】



$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )

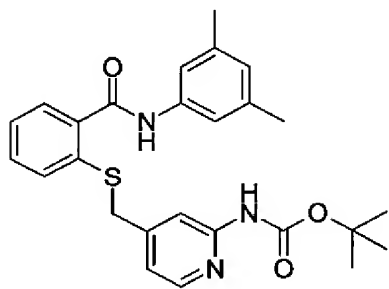
$\delta$  1.44 (s, 9H), 4.24 (s, 2H), 7.00 (d,  $J = 5.2$  Hz, 1H)

z, 1H), 7.26 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.30 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 7.43 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.99 (br s, 1H), 8.11 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 9.69 (s, 1H), 10.49 (s, 1H), 12.93 (s, 1H)

【0248】

2-(2-tert-ブトキシカルボニルアミノピリジン-4-イルメチルチオ)-N-(3,5-ジメチルフェニル)ベンザミド(化合物2-32)

【化162】



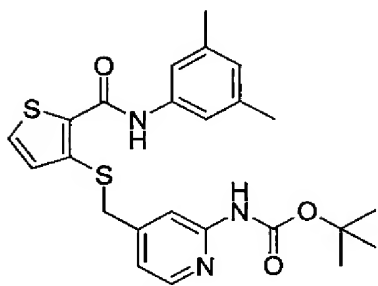
$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )

$\delta$  1.45 (s, 9H), 2.25 (s, 6H), 4.22 (s, 2H), 6.74 (s, 1H), 7.00 (dd, J = 4.9 1.2 Hz, 1H), 7.28 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 7.35 (s, 2H), 7.41 (m, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.48 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 8.12 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 9.69 (s, 1H), 10.18 (s, 1H)

【0249】

3-(2-tert-ブトキシカルボニルアミノピリジン-4-イルメチルチオ)-N-(3,5-ジメチルフェニル)チオフエン-2-カルボキサミド(化合物2-33)

【化163】



$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )

$\delta$  1.45 (s, 9H), 2.25 (s, 6H), 4.26 (s, 2H), 6.74 (s, 1H), 6.95 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.24 (s, 2H), 7.24 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 8.11 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 9.71 (s, 1H), 9.82 (s, 1H)

【0250】

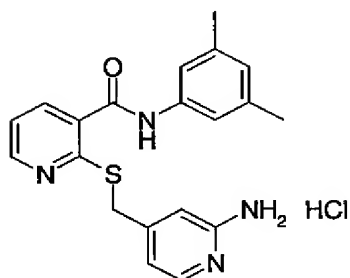
実施例3

2-(2-アミノピリジン-4-イルメチルチオ)-N-(3,5-ジメチルフェニル)ピリジン-3-カルボキサミド 1塩酸塩(化合物3-1)

【0251】

室温下、2-（2-tert-ブトキシカルボニルアミノピリジン-4-イルメチルチオ）-N-（3,5-ジメチルフェニル）ピリジン-3-カルボキサミド（化合物2-1、420mg、0.90mmol）の1,4-ジオキサン（5mL）溶液に4N塩化水素1,4-ジオキサン溶液（5mL）を加え、12時間攪拌した。反応溶液にエタノール（6mL）を加え、析出した固体をろ取した。その固体を減圧下、60℃で乾燥し、標的化合物320mgを無色結晶として得た（収率88%）。

【化164】



$^1\text{H-NMR}$  (500MHz, DMSO- $d_6$ )  
 $\delta$  2.26 (s, 6H), 4.44 (s, 2H), 6.77 (s, 1H), 6.89 (d,  $J$  = 6.7 Hz, 1H), 7.03 (s, 1H), 7.32 (dd,  $J$  = 7.6, 4.9 Hz, 1H), 7.34 (s, 2H), 7.84 (d,  $J$  = 6.7 Hz, 1H), 7.97 (br s, 2H), 8.00 (dd,  $J$  = 7.6, 1.8 Hz, 1H), 8.56 (dd,  $J$  = 4.9, 1.8 Hz, 1H), 10.35 (s, 1H), 13.40 (br s, 1H)

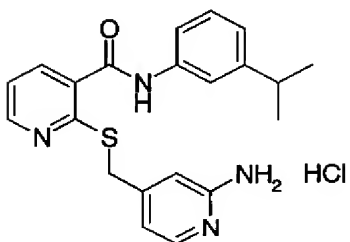
【0252】

以下、化合物2-1～33、市販化合物および既知化合物から選択される化合物を使用し、化合物3-1の製造方法に準じ、以下の化合物3-2～29を得た。

【0253】

2-（2-アミノピリジン-4-イルメチルチオ）-N-（3-イソプロピルフェニル）ピリジン-3-カルボキサミド 1塩酸塩（化合物3-2）

【化165】

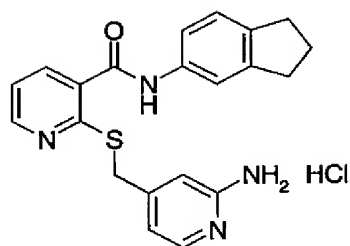


$^1\text{H-NMR}$  (500MHz, DMSO- $d_6$ )  
 $\delta$  1.21 (d,  $J$  = 6.7 Hz, 6H), 2.87 (m, 1H), 4.41 (s, 2H), 6.89 (d,  $J$  = 6.7 Hz, 1H), 7.00-7.03 (m, 2H), 7.27 (m, 1H), 7.32 (dd,  $J$  = 7.6, 4.9 Hz, 1H), 7.53 (d,  $J$  = 7.3 Hz, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.84 (d,  $J$  = 6.7 Hz, 1H), 7.95 (s, 2H), 8.04 (d,  $J$  = 7.6 Hz, 1H), 8.56 (d,  $J$  = 4.9 Hz, 1H), 10.44 (s, 1H), 13.33 (br s, 1H)

【0254】

2-（2-アミノピリジン-4-イルメチルチオ）-N-（インダン-5-イル）ピリジン-3-カルボキサミド 1塩酸塩（化合物3-3）

【化166】



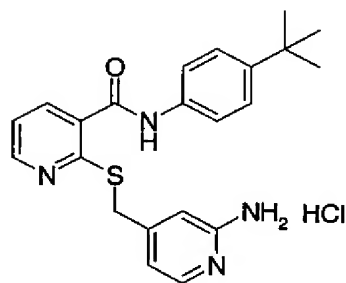
$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )

$\delta$  1.91–2.05 (m, 2H), 2.81–2.90 (m, 4H), 4.40 (s, 2H), 6.89 (m, 1H), 7.03 (s, 1H), 7.19 (d,  $J$  = 7.6 Hz, 1H), 7.31 (dd,  $J$  = 7.6, 4.9 Hz, 1H), 7.41 (d,  $J$  = 7.6 Hz, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.84 (d,  $J$  = 6.7 Hz, 1H), 8.00–8.05 (m, 3H), 8.56 (dd,  $J$  = 4.9, 1.5 Hz, 1H), 10.40 (s, 1H), 13.50 (br s, 1H)

【0255】

2-((2-アミノピリジン-4-イルメチルチオ)-N-(4-tert-ブチルフェニル)ピリジン-3-カルボキサミド 1塩酸塩 (化合物3-4)

【化167】



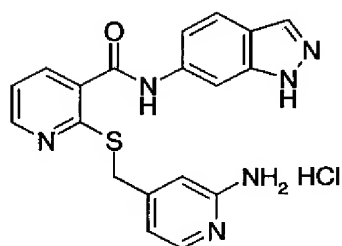
$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )

$\delta$  1.28 (s, 9H), 4.40 (s, 2H), 6.89 (dd,  $J$  = 7.7, 1.5 Hz, 1H), 7.03 (s, 1H), 7.32 (dd,  $J$  = 7.7, 4.9 Hz, 1H), 7.37 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 2H), 7.62 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 2H), 7.84 (d,  $J$  = 6.4 Hz, 1H), 7.97 (s, 2H), 8.02 (dd,  $J$  = 7.7, 1.5 Hz, 1H), 8.56 (dd,  $J$  = 4.9, 1.5 Hz, 1H), 10.44 (s, 1H), 13.42 (br s, 1H)

【0256】

2-((2-アミノピリジン-4-イルメチルチオ)-N-(1H-インダゾール-6-イル)ピリジン-3-カルボキサミド 1塩酸塩 (化合物3-5)

【化168】



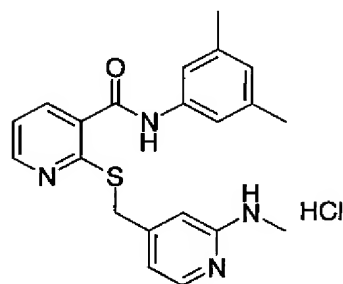
$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )

$\delta$  4.42 (s, 2H), 6.39 (br s, 1H), 6.89 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 7.06 (s, 1H), 7.29–7.36 (m, 2H), 7.70 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 8.02–8.16 (m, 3H), 8.23 (s, 1H), 8.58 (dd, J = 4.9, 1.5 Hz, 1H), 10.70 (s, 1H), 13.71 (br s, 1H)

【0257】

N-(3,5-ジメチルフェニル)-2-(2-メチルアミノピリジン-4-イルメチルチオ)ピリジン-3-カルボキサミド 1塩酸塩(化合物3-6)

【化169】



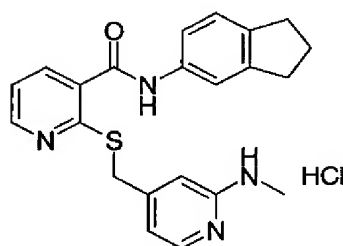
$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )

$\delta$  2.26 (s, 6H), 2.91 (d, J = 4.9 Hz, 3H), 4.41 (s, 2H), 5.98 (br s, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.87 (dd, J = 7.7, 1.5 Hz, 1H), 7.10 (s, 1H), 7.31 (dd, J = 7.6, 4.9 Hz, 1H), 7.35 (s, 2H), 7.81 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.00 (dd, J = 7.6, 1.5 Hz, 1H), 8.57 (dd, J = 4.9, 1.5 Hz, 1H), 10.39 (s, 1H), 13.48 (br s, 1H)

【0258】

N-(インデン-5-イル)-2-(2-メチルアミノピリジン-4-イルメチルチオ)ピリジン-3-カルボキサミド 1塩酸塩(化合物3-7)

【化170】



$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )

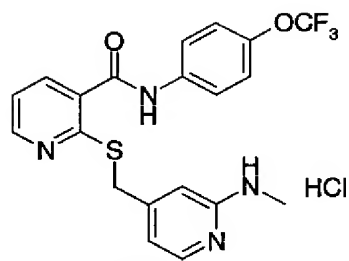
$\delta$  1.98–2.06 (m, 2H), 2.81–2.87 (m, 4H), 2.91 (d, J = 4.9 Hz, 3H), 4.40 (s, 2H), 6.87 (dd, J = 6.8, 1.5 Hz, 1H), 7.10 (s, 1H), 7.18 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.31 (dd, J = 7.6, 4.9 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.80 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 8.01 (dd, J = 7.6, 1.7 Hz, 1H), 8.57 (dd, J = 4.9, 1.7 Hz, 1H), 8.97 (br s, 1H), 10.44 (s, 1H), 13.43 (br s, 1H)

【0259】

2-(2-メチルアミノピリジン-4-イルメチルチオ)-N-(4-トリフルオロメト

キシフェニル)ピリジン-3-カルボキサミド 1塩酸塩(化合物3-8)

【化171】



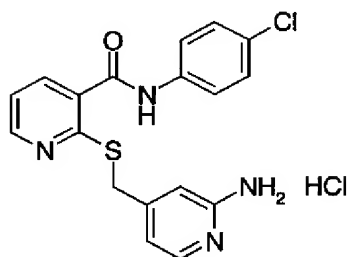
$^1\text{H-NMR}$  (500MHz, DMSO- $d_6$ )

$\delta$  2.91 (d,  $J$  = 4.9 Hz, 3H), 4.42 (s, 2H), 6.87 (dd,  $J$  = 6.7, 1.5 Hz, 1H), 7.09 (s, 1H), 7.33 (dd,  $J$  = 7.6, 4.9 Hz, 1H), 7.38 (d,  $J$  = 8.2 Hz, 2H), 7.80-7.85 (m, 3H), 8.07 (dd,  $J$  = 7.6, 1.8 Hz, 1H), 8.59 (dd,  $J$  = 4.9, 1.8 Hz, 1H), 8.90 (br s, 1H), 10.77 (s, 1H), 13.32 (br s, 1H)

【0260】

2-(2-アミノピリジン-4-イルメチルチオ)-N-(4-クロロフェニル)ピリジン-3-カルボキサミド 1塩酸塩(化合物3-9)

【化172】



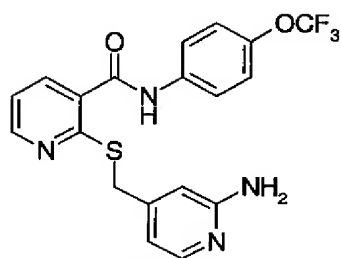
$^1\text{H-NMR}$  (500MHz, DMSO- $d_6$ )

$\delta$  4.41 (s, 2H), 6.89 (d,  $J$  = 6.4 Hz, 1H), 7.03 (s, 1H), 7.33 (dd,  $J$  = 7.6, 4.9 Hz, 1H), 7.43 (d,  $J$  = 8.6 Hz, 2H), 7.75 (d,  $J$  = 8.6 Hz, 2H), 7.84 (d,  $J$  = 6.4 Hz, 1H), 7.96 (s, 2H), 8.06 (dd,  $J$  = 7.6, 1.5 Hz, 1H), 8.57 (dd,  $J$  = 4.9, 1.5 Hz, 1H), 10.66 (s, 1H), 13.40 (br s, 1H)

【0261】

2-(2-アミノピリジン-4-イルメチルチオ)-N-(4-トリフルオロメトキシフェニル)ピリジン-3-カルボキサミド(化合物3-10)

【化173】



$^1\text{H-NMR}$  (500MHz, DMSO- $d_6$ )

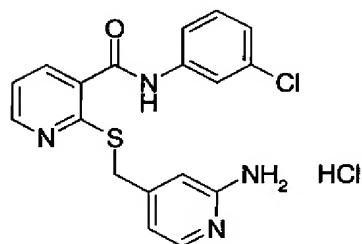
$\delta$  4.25 (s, 2H), 5.83 (s, 2H), 6.45 (s, 1H), 6.48 (

dd, J = 5.2, 1.3 Hz, 1H), 7.30 (dd, J = 7.8, 4.8 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.77 (dd, J = 5.2 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.97 (d, J = 7.8, 1.8 Hz, 1H), 8.60 (dd, J = 4.8, 1.8 Hz, 1H), 10.67 (s, 1H)

【0262】

2-(2-アミノピリジン-4-イルメチルチオ)-N-(3-クロロフェニル)ピリジン-3-カルボキサミド 1塩酸塩(化合物3-11)

【化174】



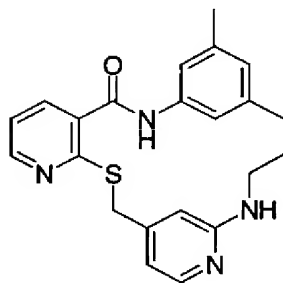
$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )

$\delta$  4.41 (s, 2H), 6.88 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 7.05 (s, 1H), 7.19 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.33 (dd, J = 7.6, 4.9 Hz, 1H), 7.40 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 8.04 (br s, 2H), 8.08 (dd, J = 7.6, 1.7 Hz, 1H), 8.58 (dd, J = 4.9, 1.7 Hz, 1H), 10.78 (s, 1H), 13.64 (br s, 1H)

【0263】

N-(3,5-ジメチルフェニル)-2-(2-エチルアミノピリジン-4-イルメチルチオ)ピリジン-3-カルボキサミド(化合物3-12)

【化175】



$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )

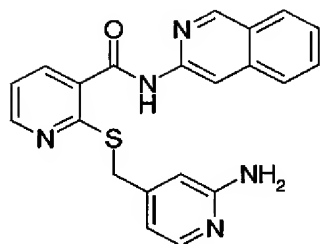
$\delta$  1.08 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 2.25 (s, 6H), 3.15-3.22 (m, 2H), 4.24 (s, 2H), 6.39 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 6.42-6.46 (m, 2H), 6.76 (s, 1H), 7.27 (dd, J = 7.4, 4.8 Hz, 1H), 7.32 (s, 2H), 7.83 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 7.90 (dd, J = 7.4, 1.5 Hz, 1H), 8.57 (dd, J = 4.8, 1.5 Hz, 1H), 10.30 (s, 1H)

【0264】

2-(2-アミノピリジン-4-イルメチルチオ)-N-(イソキノリン-3-イル)ピリジン-3-カルボキサミド(化合物3-13)



【化176】



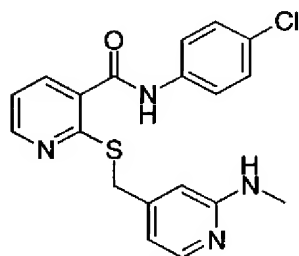
$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )

$\delta$  4.25 (s, 2H), 5.83 (s, 2H), 6.46 (s, 1H), 6.49 (dd,  $J$  = 5.2, 1.5 Hz, 1H), 7.28 (dd,  $J$  = 7.6, 4.9 Hz, 1H), 7.58 (ddd,  $J$  = 7.9, 7.9, 1.2 Hz, 1H), 7.75 (ddd,  $J$  = 7.9, 7.9, 1.2 Hz, 1H), 7.78 (d,  $J$  = 5.2 Hz, 1H), 7.98 (d,  $J$  = 7.9 Hz, 1H), 8.04 (dd,  $J$  = 7.6, 1.8 Hz, 1H), 8.09 (d,  $J$  = 7.9 Hz, 1H), 8.59 (dd,  $J$  = 5.2, 1.5 Hz, 1H), 8.59 (br s, 1H), 9.19 (br s, 1H), 11.15 (s, 1H)

【0265】

N-(4-クロロフェニル)-2-(2-メチルアミノピリジン-4-イルメチルチオ)ピリジン-3-カルボキサミド (化合物3-14)

【化177】



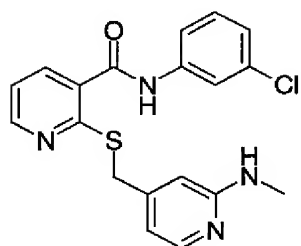
$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )

$\delta$  2.71 (d,  $J$  = 4.9 Hz, 3H), 4.26 (s, 2H), 6.46-6.49 (m, 3H), 7.29 (dd,  $J$  = 7.6, 4.9 Hz, 1H), 7.41 (dd,  $J$  = 6.7, 2.1 Hz, 2H), 7.73 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 2H), 7.85 (d,  $J$  = 5.1 Hz, 1H), 7.96 (dd,  $J$  = 7.6, 1.7 Hz, 1H), 8.59 (dd,  $J$  = 4.9, 1.7 Hz, 1H), 10.60 (s, 1H)

【0266】

N-(3-クロロフェニル)-2-(2-メチルアミノピリジン-4-イルメチルチオ)ピリジン-3-カルボキサミド (化合物3-15)

【化178】



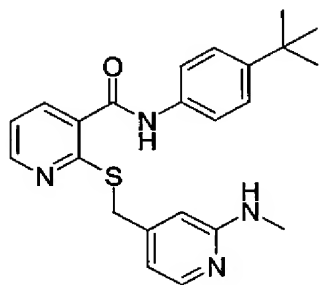
$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )

$\delta$  2.71 (d,  $J$  = 4.9 Hz, 3H), 4.26 (s, 2H), 6.42–6.49 (m, 3H), 7.18 (ddd,  $J$  = 8.1, 2.0, 0.9 Hz, 1H), 7.30 (dd,  $J$  = 7.6, 4.9 Hz, 1H), 7.39 (t,  $J$  = 8.1 Hz, 1H), 7.58 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 1H), 7.85 (d,  $J$  = 5.1 Hz, 1H), 7.89 (t,  $J$  = 2.0 Hz, 1H), 7.97 (dd,  $J$  = 7.6, 1.7 Hz, 1H), 8.60 (dd,  $J$  = 4.9, 1.7 Hz, 1H), 10.65 (s, 1H)

【0267】

N-(4-tert-ブチルフェニル)-2-(2-メチルアミノピリジン-4-イルメチルチオ)ピリジン-3-カルボキサミド (化合物3-16)

【化179】



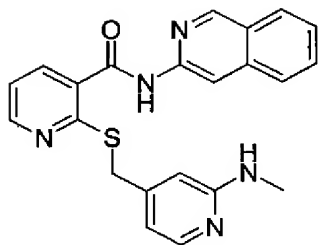
$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )

$\delta$  1.27 (s, 9H), 2.71 (d,  $J$  = 4.9 Hz, 3H), 4.25 (s, 2H), 6.40–6.49 (m, 3H), 7.28 (dd,  $J$  = 7.6, 4.9 Hz, 1H), 7.36 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 2H), 7.60 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 2H), 7.85 (d,  $J$  = 4.9 Hz, 1H), 7.92 (dd,  $J$  = 7.6, 1.7 Hz, 1H), 8.58 (dd,  $J$  = 4.9, 1.7 Hz, 1H), 10.39 (s, 1H)

【0268】

N-(イソキノリン-3-イル)-2-(2-メチルアミノピリジン-4-イルメチルチオ)ピリジン-3-カルボキサミド (化合物3-17)

【化180】



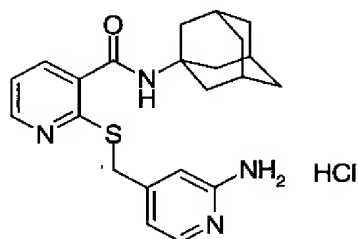
$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )

$\delta$  2.71 (d,  $J$  = 4.9 Hz, 3H), 4.27 (s, 2H), 6.39–6.50 (m, 3H), 7.27 (dd,  $J$  = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 7.58 (m, 1H), 7.75 (m, 1H), 7.85 (d,  $J$  = 5.4 Hz, 1H), 7.98 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 1H), 8.04 (dd,  $J$  = 7.6, 1.7 Hz, 1H), 8.09 (d,  $J$  = 8.3 Hz, 1H), 8.58–8.60 (m, 2H), 9.19 (s, 1H), 11.16 (s, 1H)

【0269】

N-(アダマンタン-1-イル)-2-(2-アミノピリジン-4-イルメチルチオ)ピリジン-3-カルボキサミド 1塩酸塩 (化合物3-18)

【化 181】

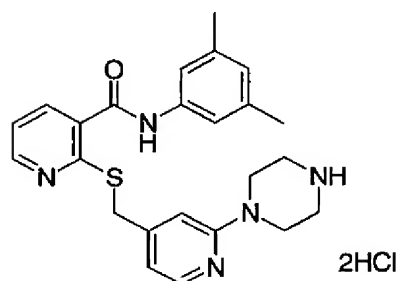


$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  
 $\delta$  1.65 (br s, 6H), 2.04 (br s, 9H), 4.36 (s, 2H), 6.87 (d,  $J$  = 6.7 Hz, 1H), 6.99 (s, 1H), 7.21 (dd,  $J$  = 7.6, 4.9 Hz, 1H), 7.74 (dd,  $J$  = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.84 (d,  $J$  = 6.7 Hz, 1H), 7.87 (br s, 2H), 7.92 (d, 1H), 8.47 (dd,  $J$  = 4.9, 1.2 Hz, 1H), 13.34 (s, 1H)

【0270】

N-(3,5-ジメチルフェニル)-2-[2-(ピペラジン-1-イル)ピリジン-4-イルメチルチオ]ピリジン-3-カルボキサミド 2塩酸塩 (化合物3-19)

【化 182】

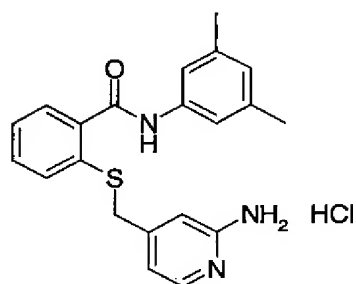


$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  
 $\delta$  2.25 (s, 6H), 3.50-4.30 (m, 8H), 4.39 (s, 2H), 6.76 (s, 1H), 6.92 (s, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.30 (dd,  $J$  = 7.7, 4.8 Hz, 1H), 7.33 (s, 2H), 7.41 (s, 1H), 7.98 (d,  $J$  = 5.8 Hz, 1H), 8.02 (d,  $J$  = 5.8 Hz, 1H), 8.60 (dd,  $J$  = 4.8, 1.8 Hz, 1H), 9.20 (s, 2H), 10.35 (s, 1H)

【0271】

2-(2-アミノピリジン-4-イルメチルチオ)-N-(3,5-ジメチルフェニル)ベンザミド 1塩酸塩 (化合物3-20)

【化 183】



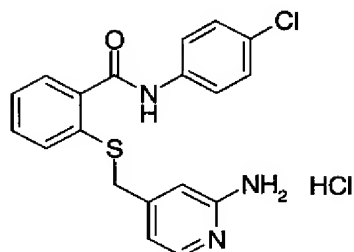
$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )

$\delta$  2.26 (s, 6H), 4.25 (s, 2H), 6.75 (s, 1H), 6.82 (m, 1H), 6.85 (s, 1H), 7.28–7.35 (m, 3H), 7.40–7.45 (m, 2H), 7.52 (d,  $J$  = 7.3 Hz, 1H), 7.84 (d,  $J$  = 6.6 Hz, 1H), 7.95 (br s, 2H), 10.21 (s, 1H), 13.43 (br s, 1H)

【0272】

2-((2-アミノピリジン-4-イルメチルチオ)-N-(4-クロロフェニル)ベンザミド 1塩酸塩(化合物3-21)

【化184】



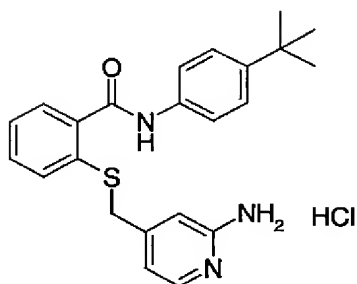
$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )

$\delta$  4.25 (s, 2H), 6.81 (dd,  $J$  = 6.7, 1.5 Hz, 1H), 6.85 (s, 1H), 7.35 (t,  $J$  = 8.6 Hz, 1H), 7.41 (d,  $J$  = 8.6 Hz, 2H), 7.45 (t,  $J$  = 8.6 Hz, 1H), 7.46 (d,  $J$  = 1.5 Hz, 1H), 7.56 (d,  $J$  = 8.6 Hz, 1H), 7.75 (d,  $J$  = 8.6 Hz, 2H), 7.83 (d,  $J$  = 6.7 Hz, 1H), 7.92 (br s, 2H), 10.51 (s, 1H), 13.33 (br s, 1H)

【0273】

2-((2-アミノピリジン-4-イルメチルチオ)-N-(4-tert-ブチルフェニル)ベンザミド 1塩酸塩(化合物3-22)

【化185】



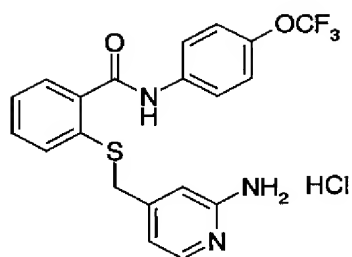
$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )

$\delta$  1.28 (s, 9H), 4.25 (s, 2H), 6.82 (d,  $J$  = 6.6 Hz, 1H), 6.84 (s, 1H), 7.33 (t,  $J$  = 6.6 Hz, 1H), 7.35 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 2H), 7.40–7.47 (m, 2H), 7.53 (d,  $J$  = 6.6 Hz, 1H), 7.63 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 2H), 7.83 (d,  $J$  = 6.6 Hz, 1H), 7.90 (br s, 2H), 10.29 (s, 1H), 13.36 (br s, 1H)

【0274】

2-((2-アミノピリジン-4-イルメチルチオ)-N-(4-トリフルオロメトキシフェニル)ベンザミド 1塩酸塩(化合物3-23)

【化 186】



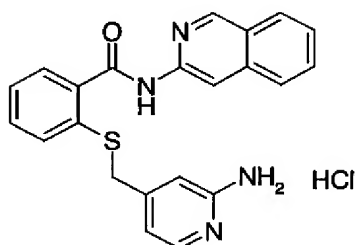
$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )

$\delta$  4.25 (s, 2H), 6.81 (d,  $J$  = 6.7 Hz, 1H), 6.84 (s, 1H), 7.35 (m, 1H), 7.37 (d,  $J$  = 8.9 Hz, 2H), 7.43–7.49 (m, 2H), 7.57 (d,  $J$  = 6.7 Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.83 (d,  $J$  = 8.9 Hz, 2H), 7.88 (br s, 2H), 10.57 (s, 1H), 13.41 (br s, 1H)

【0275】

2-((2-アミノピリジン-4-イルメチルチオ)-N-(イソキノリン-3-イル)ベンザミド 1 塩酸塩 (化合物 3-24)

【化 187】



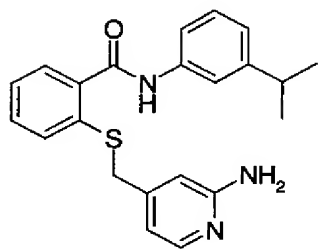
$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )

$\delta$  4.27 (s, 2H), 6.83 (d,  $J$  = 6.7 Hz, 1H), 6.87 (s, 1H), 7.35 (m, 1H), 7.44–7.46 (m, 2H), 7.58 (d,  $J$  = 8.2 Hz, 1H), 7.64 (d,  $J$  = 7.0 Hz, 1H), 7.76 (t,  $J$  = 7.0 Hz, 1H), 7.84 (d,  $J$  = 6.7 Hz, 1H), 7.97 (d,  $J$  = 8.2 Hz, 1H), 8.00 (br s, 2H), 8.09 (d,  $J$  = 8.2 Hz, 1H), 8.59 (s, 1H), 9.20 (s, 1H), 10.99 (s, 1H), 13.51 (br s, 1H)

【0276】

2-((2-アミノピリジン-4-イルメチルチオ)-N-(3-イソプロピルフェニル)ベンザミド (化合物 3-25)

【化 188】



$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )

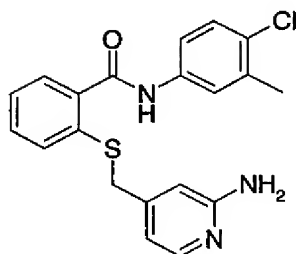
$\delta$  1.20 (d,  $J$  = 7.0 Hz, 6H), 2.86 (m, 1H), 4.06 (s, 2H), 5.86 (s, 2H), 6.43 (s, 1H), 6.49 (d,  $J$  = 5

. 2 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.24 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.42 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.64 (br s, 1H), 7.79 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 10.28 (s, 1H)

【0277】

2-(2-アミノピリジン-4-イルメチルチオ)-N-(4-クロロ-3-メチルフェニル)ベンザミド(化合物3-26)

【化189】

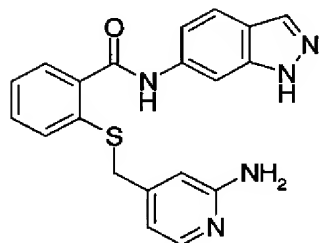


$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  
 $\delta$  2.32 (s, 3H), 4.06 (s, 2H), 5.87 (s, 2H), 6.42 (s, 1H), 6.48 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.28 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.43 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.75 (br s, 1H), 7.79 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 10.42 (s, 1H)

【0278】

2-(2-アミノピリジン-4-イルメチルチオ)-N-(1H-インダゾール-6-イル)ベンザミド(化合物3-27)

【化190】

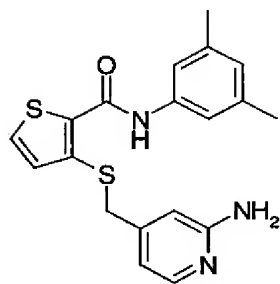


$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  
 $\delta$  4.08 (s, 2H), 5.86 (s, 2H), 6.43 (s, 1H), 6.49 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.30 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 7.43 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.99 (br s, 1H), 8.26 (br s, 1H), 10.50 (s, 1H), 12.93 (s, 1H)

【0279】

3-(2-アミノピリジン-4-イルメチルチオ)-N-(3,5-ジメチルフェニル)チオフエン-2-カルボキサミド(化合物3-28)

【化 1 9 1】



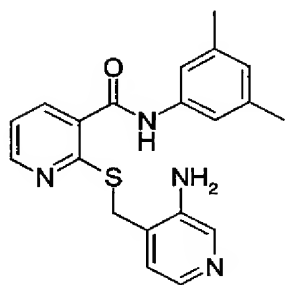
$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )

$\delta$  2.25 (s, 6H), 4.10 (s, 2H), 5.88 (s, 2H), 6.40 (s, 1H), 6.46 (d,  $J$  = 5.1 Hz, 1H), 6.74 (s, 1H), 7.20 (d,  $J$  = 5.1 Hz, 1H), 7.26 (s, 2H), 7.79 (d,  $J$  = 5.1 Hz, 1H), 7.82 (d,  $J$  = 5.1 Hz, 1H), 9.83 (s, 1H)

【0280】

2-(3-アミノピリジン-4-イルメチルチオ)-N-(3,5-ジメチルフェニル)ピリジン-3-カルボキサミド (化合物 3-29)

【化 1 9 2】



$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz, CDCl $_3$ )

$\delta$  2.30 (s, 6H), 4.15-4.60 (br s, 2H), 4.38 (s, 2H), 6.81 (s, 1H), 7.09 (d,  $J$  = 4.9 Hz, 1H), 7.13 (dd,  $J$  = 7.6, 4.9 Hz, 1H), 7.24 (s, 2H), 7.86-7.88 (m, 2H), 7.97 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.53 (dd,  $J$  = 4.9, 1.8 Hz, 1H)

【0281】

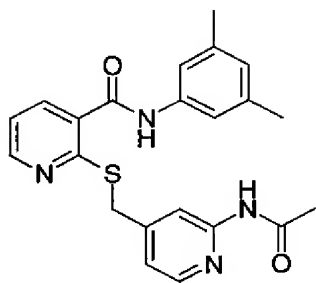
実施例 4

2-(2-アセチルアミノピリジン-4-イルメチルチオ)-N-(3,5-ジメチルフェニル)ピリジン-3-カルボキサミド (化合物 4-1)

【0282】

室温下、2-(2-アミノピリジン-4-イルメチルチオ)-N-(3,5-ジメチルフェニル)ピリジン-3-カルボキサミド 1 塩酸塩 (化合物 3-1、1.0 g、2.5 mmol) のピリジン (10 mL) 溶液に無水酢酸 (1.0 mL、10 mmol) を加え、4 時間攪拌した。反応溶液に酢酸エチル (30 mL) を加え、水 (20 mL) と飽和食塩水 (20 mL) で洗浄し、その有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。有機層を減圧下で濃縮し、得られる固体をヘキサン：酢酸エチル (1：1) 溶液でろ取し、標的化合物 770 mg を無色結晶として得た (収率 76%)。

【化 1 9 3】



$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )

$\delta$  2.05 (s, 3H), 2.25 (s, 6H), 4.39 (s, 2H), 6.76 (s, 1H), 7.09 (dd,  $J$  = 5.2, 1.5 Hz, 1H), 7.28 (m, 1H), 7.32 (s, 2H), 7.92 (dd,  $J$  = 7.6, 1.8 Hz, 1H), 8.15–8.18 (m, 2H), 8.57 (dd,  $J$  = 5.2, 1.5 Hz, 1H), 10.29 (s, 1H), 10.40 (s, 1H)

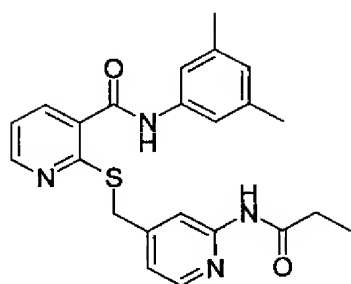
【0 2 8 3】

以下、化合物 3-1～29、市販化合物および既知化合物から選択される化合物を使用し、化合物 4-1 の製造方法に準じ、化合物 4-2～63 を得た。

【0 2 8 4】

N-(3,5-ジメチルフェニル)-2-(2-プロピオニルアミノピリジン-4-イルメチルチオ)ピリジン-3-カルボキサミド (化合物 4-2)

【化 1 9 4】



$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )

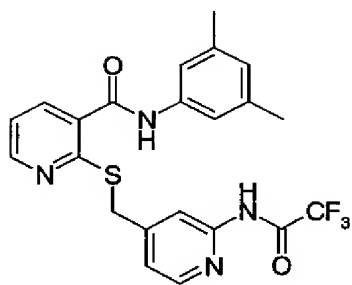
$\delta$  1.05 (t,  $J$  = 7.3 Hz, 3H), 2.25 (s, 6H), 2.36 (q,  $J$  = 7.3 Hz, 2H), 4.39 (s, 2H), 6.76 (s, 1H), 7.09 (d,  $J$  = 5.1 Hz, 1H), 7.28 (dd,  $J$  = 7.6, 4.9 Hz, 1H), 7.32 (s, 2H), 7.93 (dd,  $J$  = 7.6, 1.5 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.58 (dd,  $J$  = 4.9, 1.5 Hz, 1H), 10.30 (s, 1H), 10.35 (s, 1H)

【0 2 8 5】

N-(3,5-ジメチルフェニル)-2-(2-トリフルオロアセチルアミノピリジン-4-イルメチルチオ)ピリジン-3-カルボキサミド (化合物 4-3)



【化195】



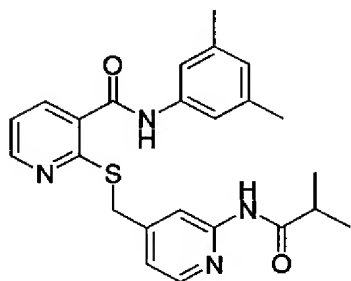
$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )

$\delta$  2.25 (s, 6H), 4.45 (s, 2H), 6.76 (s, 1H), 7.27–7.32 (m, 4H), 7.93 (dd,  $J$  = 7.6, 1.7 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 8.31 (d,  $J$  = 4.9 Hz, 1H), 8.58 (dd,  $J$  = 4.9, 1.7 Hz, 1H), 10.30 (s, 1H), 11.97 (br s, 1H)

【0286】

N-(3,5-ジメチルフェニル)-2-(2-イソブチルアミノピリジン-4-イルメチルチオ)ピリジン-3-カルボキサミド (化合物4-4)

【化196】



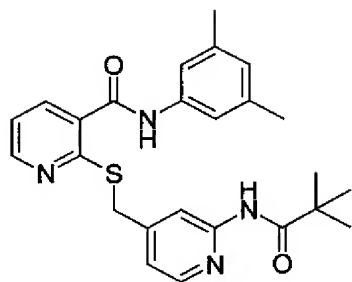
$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )

$\delta$  1.06 (d,  $J$  = 6.7 Hz, 6H), 2.25 (s, 6H), 2.72 (m, 1H), 4.40 (s, 2H), 6.76 (s, 1H), 7.10 (dd,  $J$  = 4.9, 1.8 Hz, 1H), 7.28 (dd,  $J$  = 7.6, 4.9 Hz, 1H), 7.32 (s, 2H), 7.93 (dd,  $J$  = 7.6, 1.8 Hz, 1H), 8.17–8.19 (m, 2H), 8.58 (dd,  $J$  = 4.9, 1.8 Hz, 1H), 10.30 (s, 1H), 10.34 (s, 1H)

【0287】

N-(3,5-ジメチルフェニル)-2-(2-ピバロイルアミノピリジン-4-イルメチルチオ)ピリジン-3-カルボキサミド (化合物4-5)

【化197】



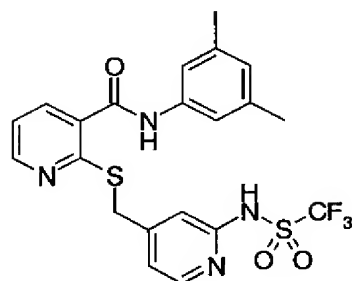
$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, CDCl $_3$ )

$\delta$  1.30 (s, 9H), 2.32 (s, 6H), 4.49 (s, 2H), 6.80 (d,  $J$  = 0.7 Hz, 1H), 7.07–7.13 (m, 2H), 7.29 (s, 2H), 7.86 (dd,  $J$  = 7.6, 1.7 Hz, 1H), 8.00 (br s, 1H), 8.11–8.15 (m, 2H), 8.31 (d,  $J$  = 0.7 Hz, 1H), 8.51 (dd,  $J$  = 4.9, 1.7 Hz, 1H)

【0288】

N-(3,5-ジメチルフェニル)-2-(2-トリフルオロメタンスルホニルアミノピリジン-4-イルメチルチオ)ピリジン-3-カルボキサミド (化合物4-6)

【化198】

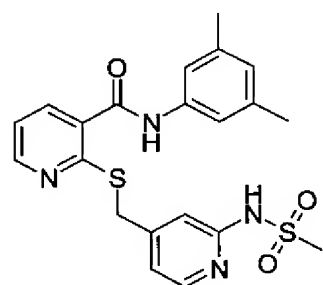


$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  
 $\delta$  2.26 (s, 6H), 4.43 (s, 2H), 6.77 (s, 1H), 7.14 (d,  $J$  = 6.3 Hz, 1H), 7.28–7.32 (m, 3H), 7.72 (s, 1H), 7.95–7.99 (m, 2H), 8.53 (dd,  $J$  = 4.9, 1.7 Hz, 1H), 10.29 (s, 1H), 13.99 (br s, 1H)

【0289】

N-(3,5-ジメチルフェニル)-2-(2-メタンスルホニルアミノピリジン-4-イルメチルチオ)ピリジン-3-カルボキサミド (化合物4-7)

【化199】

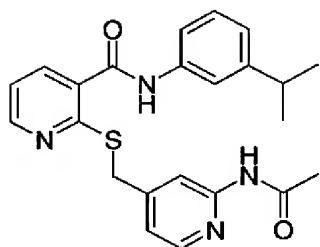


$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  
 $\delta$  2.32 (s, 6H), 2.94 (s, 3H), 4.42 (s, 2H), 6.81 (s, 1H), 6.85 (dd,  $J$  = 6.1, 1.5 Hz, 1H), 7.13 (dd,  $J$  = 7.6, 4.9 Hz, 1H), 7.28 (s, 2H), 7.46 (s, 1H), 7.83 (dd,  $J$  = 7.6, 1.5 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 8.03 (d,  $J$  = 6.1 Hz, 1H), 8.51 (dd,  $J$  = 4.9, 1.5 Hz, 1H), 11.80 (br s, 1H)

【0290】

2-(2-アセチルアミノピリジン-4-イルメチルチオ)-N-(3-イソプロピルフェニル)ピリジン-3-カルボキサミド (化合物4-8)

【化 2 0 0】



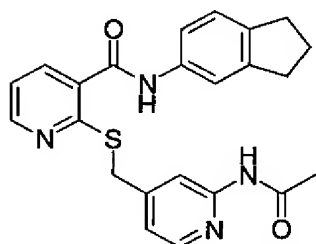
$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )

$\delta$  1.20 (d,  $J$  = 6.8 Hz, 6H), 2.06 (s, 3H), 2.87 (m, 1H), 4.39 (s, 2H), 7.00 (d,  $J$  = 7.6 Hz, 1H), 7.10 (dd,  $J$  = 5.1, 1.7 Hz, 1H), 7.23–7.30 (m, 2H), 7.51 (d,  $J$  = 7.8 Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.96 (d,  $J$  = 5.9 Hz, 1H), 8.15–8.18 (m, 2H), 8.58 (dd,  $J$  = 4.9, 1.7 Hz, 1H), 10.39 (s, 1H), 10.40 (s, 1H)

【0 2 9 1】

2-(2-acetylaminopyridin-4-yl)methyl 2-((indan-5-yl)pyridin-3-yl)thioacetate (Compound 4-9)

【化 2 0 1】



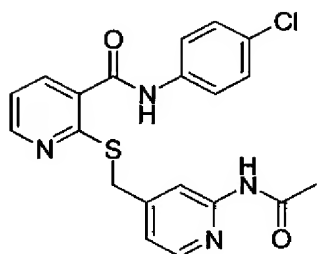
$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )

$\delta$  1.97–2.06 (m, 2H), 2.06 (s, 3H), 2.79–2.87 (m, 4H), 4.39 (s, 2H), 7.09 (d,  $J$  = 5.1, 1.5 Hz, 1H), 7.17 (d,  $J$  = 7.8 Hz, 1H), 7.28 (dd,  $J$  = 7.6, 4.9 Hz, 1H), 7.37 (d,  $J$  = 8.3 Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.93 (d,  $J$  = 5.9 Hz, 1H), 8.15–8.18 (m, 2H), 8.57 (dd,  $J$  = 4.9, 1.7 Hz, 1H), 10.33 (s, 1H), 10.40 (s, 1H)

【0 2 9 2】

2-(2-acetylaminopyridin-4-yl)methyl 2-((4-chlorophenyl)pyridin-3-yl)thioacetate (Compound 4-10)

【化 2 0 2】



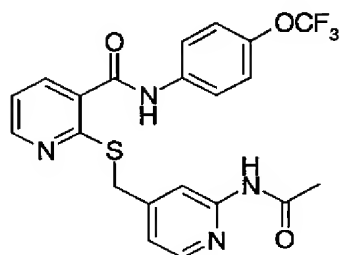
$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )

$\delta$  2.06 (s, 3H), 4.40 (s, 2H), 7.09 (d,  $J$  = 5.2 Hz, 1H), 7.29 (dd,  $J$  = 7.6, 4.9 Hz, 1H), 7.41 (d,  $J$  = 8.6 Hz, 2H), 7.72 (d,  $J$  = 8.6 Hz, 2H), 7.98 (dd,  $J$  = 7.6, 1.8 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.17 (d,  $J$  = 5.2 Hz, 1H), 8.59 (dd,  $J$  = 4.9, 1.8 Hz, 1H), 10.40 (s, 1H), 10.59 (s, 1H)

【0293】

2-〔2-(2-アセチルアミノピリジン-4-イルメチルチオ)-N-(4-トリフルオロメトキシフェニル)ピリジン-3-カルボキサミド (化合物4-11)〕

【化203】



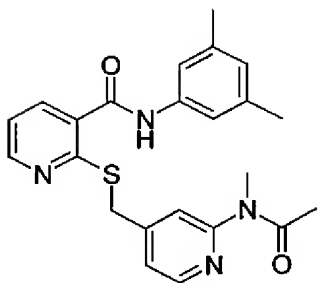
$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )

$\delta$  2.06 (s, 3H), 4.40 (s, 2H), 7.10 (dd,  $J$  = 5.2, 1.6 Hz, 1H), 7.30 (dd,  $J$  = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 7.37 (d,  $J$  = 8.6 Hz, 2H), 7.80 (d,  $J$  = 8.6 Hz, 2H), 7.98 (dd,  $J$  = 7.6, 1.7 Hz, 1H), 8.14-8.18 (m, 2H), 8.60 (dd,  $J$  = 4.8, 1.7 Hz, 1H), 10.41 (s, 1H), 10.66 (s, 1H)

【0294】

2-〔2-(N-アセチル-N-メチルアミノ)ピリジン-4-イルメチルチオ〕-N-(3,5-ジメチルフェニル)ピリジン-3-カルボキサミド (化合物4-12)

【化204】



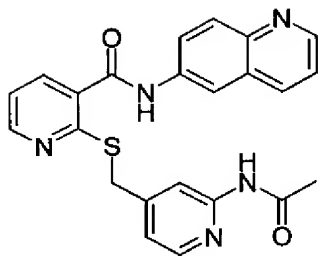
$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )

$\delta$  1.96 (s, 3H), 2.25 (s, 6H), 3.22 (s, 3H), 4.43 (s, 2H), 6.76 (s, 1H), 7.27-7.30 (m, 2H), 7.32 (s, 2H), 7.52 (s, 1H), 7.93 (dd,  $J$  = 7.6, 1.5 Hz, 1H), 8.34 (d,  $J$  = 4.9 Hz, 1H), 8.58 (dd,  $J$  = 4.9, 1.8 Hz, 1H), 10.31 (s, 1H)

【0295】

2-(2-アセチルアミノピリジン-4-イルメチルチオ)-N-(キノリン-6-イル)ピリジン-3-カルボキサミド (化合物4-13)

【化 2 0 5】



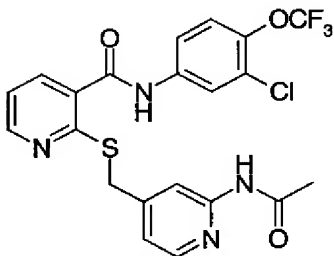
$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )

$\delta$  2.06 (s, 3H), 4.42 (s, 2H), 7.11 (d,  $J$  = 5.2 Hz, 1H), 7.33 (dd,  $J$  = 7.6, 4.9 Hz, 1H), 7.51 (dd,  $J$  = 8.2, 4.3 Hz, 1H), 7.89 (dd,  $J$  = 9.2, 2.4 Hz, 1H), 8.00 (d,  $J$  = 9.2 Hz, 1H), 8.05 (dd,  $J$  = 7.6, 1.5 Hz, 1H), 8.15–8.20 (m, 2H), 8.34 (d,  $J$  = 7.6 Hz, 1H), 8.51 (d,  $J$  = 2.4 Hz, 1H), 8.62 (dd,  $J$  = 4.9, 1.5 Hz, 1H), 8.81 (dd,  $J$  = 4.3, 1.5 Hz, 1H), 10.40 (s, 1H), 10.80 (s, 1H)

【0 2 9 6】

2-((2-acetylaminopyridin-4-yl)methyl)thio-3-(3-chloro-4-(trifluoromethoxy)phenyl)pyridine-5-carboxamide (化合物 4-14)

【化 2 0 6】



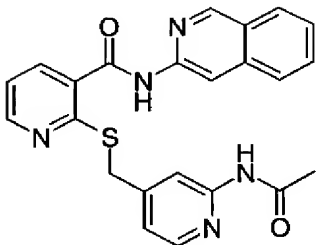
$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )

$\delta$  2.06 (s, 3H), 4.41 (s, 2H), 7.10 (d,  $J$  = 4.9 Hz, 1H), 7.32 (dd,  $J$  = 7.6, 4.9 Hz, 1H), 7.58 (d,  $J$  = 9.0 Hz, 1H), 7.71 (d,  $J$  = 9.0 Hz, 1H), 8.01 (dd,  $J$  = 7.6, 1.7 Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.17 (d,  $J$  = 4.9 Hz, 1H), 8.61 (dd,  $J$  = 4.9, 1.7 Hz, 1H), 10.41 (s, 1H), 10.80 (s, 1H)

【0 2 9 7】

2-((2-acetylaminopyridin-4-yl)methyl)thio-3-(quinolin-3-yl)pyridine-5-carboxamide (化合物 4-15)

【化 2 0 7】



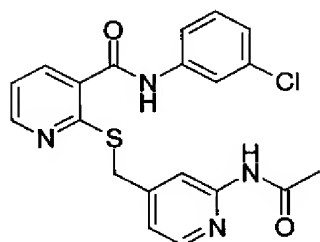
$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )

$\delta$  2.05 (s, 3H), 4.40 (s, 2H), 7.11 (dd,  $J$  = 5.1, 1.5 Hz, 1H), 7.28 (dd,  $J$  = 7.6, 4.9 Hz, 1H), 7.58 (m, 1H), 7.75 (m, 1H), 7.97 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 1H), 8.06 (dd,  $J$  = 7.6, 1.7 Hz, 1H), 8.09 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 1H), 8.15–8.20 (m, 2H), 8.58–8.60 (m, 2H), 9.19 (s, 1H), 10.42 (s, 1H), 11.16 (s, 1H)

【0298】

2-((2-アセチルアミノピリジン-4-イルメチルチオ)-N-(3-クロロフェニル)ピリジン-3-カルボキサミド (化合物4-16)

【化208】



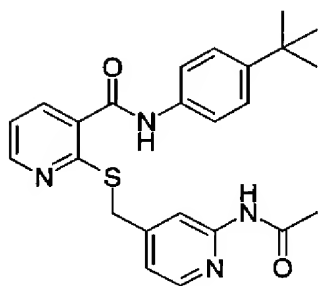
$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )

$\delta$  2.06 (s, 3H), 4.40 (s, 2H), 7.10 (dd,  $J$  = 5.1, 1.5 Hz, 1H), 7.18 (dd,  $J$  = 8.1, 1.1 Hz, 1H), 7.31 (dd,  $J$  = 7.6, 4.9 Hz, 1H), 7.38 (t,  $J$  = 8.1 Hz, 1H), 7.58 (dd,  $J$  = 8.1, 1.1 Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.99 (dd,  $J$  = 7.6, 1.8 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.17 (d,  $J$  = 5.2 Hz, 1H), 8.60 (dd,  $J$  = 4.9, 1.8 Hz, 1H), 10.40 (s, 1H), 10.64 (s, 1H)

【0299】

2-((2-アセチルアミノピリジン-4-イルメチルチオ)-N-(4-tert-ブチルフェニル)ピリジン-3-カルボキサミド (化合物4-17)

【化209】



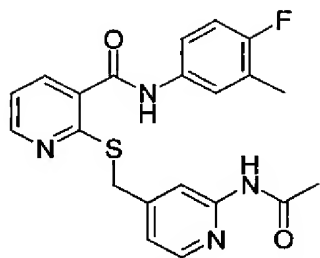
$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )

$\delta$  1.27 (s, 9H), 2.06 (s, 3H), 4.39 (s, 2H), 7.10 (d,  $J$  = 5.1 Hz, 1H), 7.28 (dd,  $J$  = 7.7, 4.9 Hz, 1H), 7.36 (d,  $J$  = 8.7 Hz, 2H), 7.60 (d,  $J$  = 8.7 Hz, 2H), 7.94 (dd,  $J$  = 7.7, 1.8 Hz, 1H), 8.15–8.17 (m, 2H), 8.57 (dd,  $J$  = 4.9, 1.8 Hz, 1H), 10.39 (s, 1H), 10.41 (s, 1H)

【0300】

2-((2-アセチルアミノピリジン-4-イルメチルチオ)-N-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)ピリジン-3-カルボキサミド (化合物4-18)

【化 2 1 0】



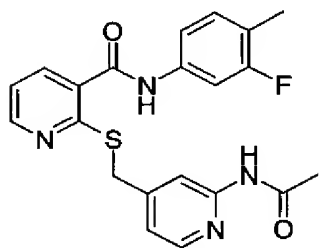
$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )

$\delta$  2.06 (s, 3H), 2.23 (d,  $J$  = 1.5 Hz, 3H), 4.39 (s, 2H), 7.09–7.14 (m, 2H), 7.29 (dd,  $J$  = 7.6, 4.9 Hz, 1H), 7.48 (m, 1H), 7.63 (d,  $J$  = 5.6 Hz, 1H), 7.95 (dd,  $J$  = 7.6, 1.7 Hz, 1H), 8.16–8.17 (m, 2H), 8.58 (dd,  $J$  = 4.9, 1.7 Hz, 1H), 10.41 (s, 1H), 10.44 (s, 1H)

【0 3 0 1】

2-(2-acetylaminopyridin-4-ylmethylthio)-N-(3-methylphenyl)pyridine-3-carboxamide (化合物 4-19)

【化 2 1 1】



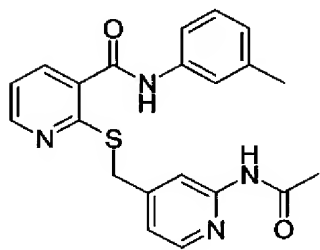
$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )

$\delta$  2.06 (s, 3H), 2.20 (d,  $J$  = 1.2 Hz, 3H), 4.40 (s, 2H), 7.09 (dd,  $J$  = 5.1, 1.5 Hz, 1H), 7.24 (t,  $J$  = 8.4 Hz, 1H), 7.29 (dd,  $J$  = 7.6, 4.7 Hz, 1H), 7.34 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 1H), 7.59 (d,  $J$  = 13.7 Hz, 1H), 7.96 (dd,  $J$  = 7.6, 1.7 Hz, 1H), 8.15–8.17 (m, 2H), 8.59 (dd,  $J$  = 4.7, 1.7 Hz, 1H), 10.41 (s, 1H), 10.56 (s, 1H)

【0 3 0 2】

2-(2-acetylaminopyridin-4-ylmethylthio)-N-(3-methylphenyl)pyridine-3-carboxamide (化合物 4-20)

【化 2 1 2】



$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )

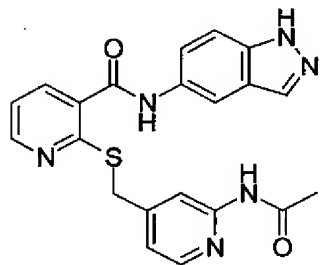
$\delta$  2.06 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 4.40 (s, 2H), 6.93 (

d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.10 (dd, J = 5.1, 1.5 Hz, 1H), 7.22 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.29 (dd, J = 7.6, 4.9 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.96 (dd, J = 7.6, 1.7 Hz, 1H), 8.16–8.17 (m, 2H), 8.58 (dd, J = 4.9, 1.7 Hz, 1H), 10.39 (s, 1H), 10.41 (s, 1H)

【0303】

2-((2-アセチルアミノピリジン-4-イルメチルチオ)-N-(1H-インダゾール-5-イル)ピリジン-3-カルボキサミド (化合物4-21)

【化213】



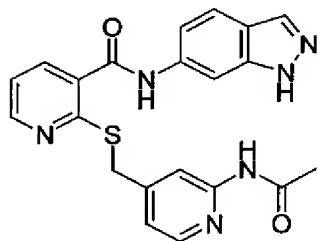
$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )

$\delta$  2.06 (s, 3H), 4.40 (s, 2H), 7.10 (dd, J = 5.1, 1.5 Hz, 1H), 7.30 (dd, J = 7.6, 4.9 Hz, 1H), 7.50–7.55 (m, 2H), 7.98 (dd, J = 7.6, 1.7 Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 8.15–8.18 (m, 2H), 8.22 (s, 1H), 8.59 (dd, J = 4.9, 1.7 Hz, 1H), 10.41 (s, 1H), 10.47 (s, 1H), 13.03 (s, 1H)

【0304】

2-((2-アセチルアミノピリジン-4-イルメチルチオ)-N-(1H-インダゾール-6-イル)ピリジン-3-カルボキサミド (化合物4-22)

【化214】



$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )

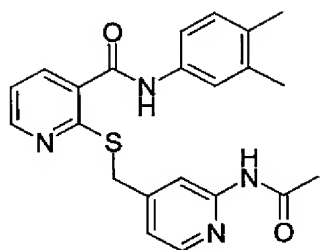
$\delta$  2.06 (s, 3H), 4.41 (s, 2H), 7.10 (dd, J = 5.2, 1.6 Hz, 1H), 7.24 (dd, J = 8.8, 1.7 Hz, 1H), 7.31 (dd, J = 7.6, 4.9 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.97–8.00 (m, 2H), 8.16–8.18 (m, 2H), 8.21 (s, 1H), 8.60 (dd, J = 4.9, 1.7 Hz, 1H), 10.41 (s, 1H), 10.60 (s, 1H), 12.97 (s, 1H)

【0305】

2-((2-アセチルアミノピリジン-4-イルメチルチオ)-N-(3,4-ジメチルフェニル)ピリジン-3-カルボキサミド (化合物4-23)



【化 2 1 5】



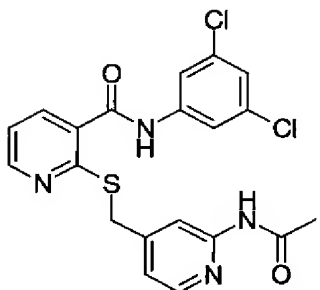
$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )

$\delta$  2.06 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 4.40 (s, 2H), 7.08–7.10 (m, 2H), 7.27 (dd,  $J$  = 7.6, 4.9 Hz, 1H), 7.39 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.93 (dd,  $J$  = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 8.16–8.17 (m, 2H), 8.57 (dd,  $J$  = 4.9, 1.6 Hz, 1H), 10.29 (s, 1H), 10.40 (s, 1H)

【0306】

2-(2-acetylaminopyridin-4-ylmethylthio)-N-(3,5-dichlorophenyl)pyridine-3-carboxamide (化合物 4-24)

【化 2 1 6】



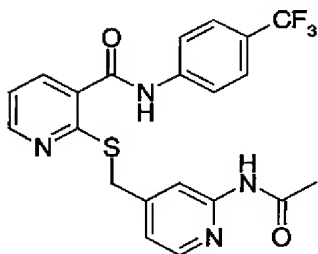
$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )

$\delta$  2.06 (s, 3H), 4.41 (s, 2H), 7.10 (dd,  $J$  = 5.1, 1.7 Hz, 1H), 7.32 (dd,  $J$  = 7.6, 4.9 Hz, 1H), 7.36 (t,  $J$  = 2.0 Hz, 1H), 7.77 (s, 2H), 8.01 (dd,  $J$  = 7.6, 1.7 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.17 (d,  $J$  = 5.1 Hz, 1H), 8.61 (dd,  $J$  = 4.9, 1.7 Hz, 1H), 10.41 (s, 1H), 10.77 (s, 1H)

【0307】

2-(2-acetylaminopyridin-4-ylmethylthio)-N-(4-(trifluoromethyl)phenyl)pyridine-3-carboxamide (化合物 4-25)

【化 2 1 7】



$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )

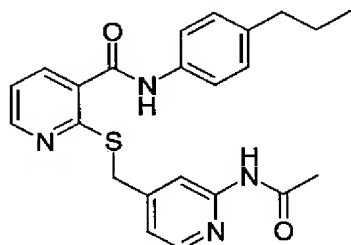
$\delta$  2.06 (s, 3H), 4.41 (s, 2H), 7.10 (dd,  $J$  = 5.1,

1.6 Hz, 1H), 7.31 (dd, J = 7.6, 4.9 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.92 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 8.01 (dd, J = 7.6, 1.7 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.17 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.61 (dd, J = 4.9, 1.7 Hz, 1H), 10.41 (s, 1H), 10.81 (s, 1H)

【0308】

2- (2-アセチルアミノピリジン-4-イルメチルチオ) -N- (4-n-プロピルフェニル) ピリジン-3-カルボキサミド (化合物4-26)

【化218】



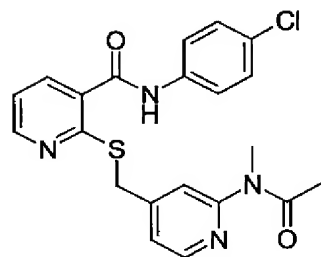
$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )

$\delta$  0.88 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 1.52-1.60 (m, 2H), 2.06 (s, 3H), 2.50-2.53 (m, 2H), 4.39 (s, 2H), 7.09 (dd, J = 5.1, 1.5 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.28 (dd, J = 7.6, 4.9 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.94 (dd, J = 7.6, 1.7 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.16 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.57 (dd, J = 4.9, 1.7 Hz, 1H), 10.38 (s, 1H), 10.40 (s, 1H)

【0309】

2- [2- (N-アセチル-N-メチルアミノ) ピリジン-4-イルメチルチオ] -N- (4-クロロフェニル) ピリジン-3-カルボキサミド (化合物4-27)

【化219】



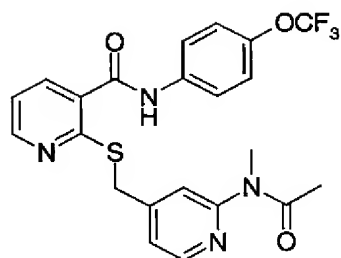
$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )

$\delta$  1.95 (s, 3H), 3.22 (s, 3H), 4.43 (s, 2H), 7.29-7.31 (m, 2H), 7.42 (dd, J = 6.7, 2.1 Hz, 2H), 7.52 (s, 1H), 7.72 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.99 (dd, J = 7.6, 1.5 Hz, 1H), 8.34 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.60 (dd, J = 4.9, 1.8 Hz, 1H), 10.60 (s, 1H)

【0310】

2- [2- (N-アセチル-N-メチルアミノ) ピリジン-4-イルメチルチオ] -N- (4-トリフルオロメトキシフェニル) ピリジン-3-カルボキサミド (化合物4-28)

【化 2 2 0】



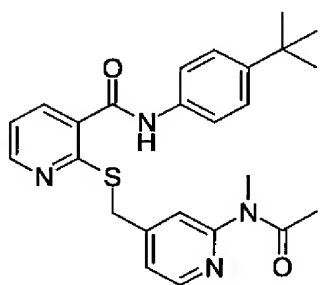
$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )

$\delta$  1.95 (s, 3H), 3.22 (s, 3H), 4.44 (s, 2H), 7.30–7.32 (m, 2H), 7.38 (d,  $J$  = 8.3 Hz, 2H), 7.52 (s, 1H), 7.80 (d,  $J$  = 8.3 Hz, 2H), 7.99 (dd,  $J$  = 7.6, 1.7 Hz, 1H), 8.34 (d,  $J$  = 5.1 Hz, 1H), 8.60 (dd,  $J$  = 4.9, 1.7 Hz, 1H), 10.66 (s, 1H)

【0 3 1 1】

2-【2-(N-アセチル-N-メチルアミノ)ピリジン-4-イルメチルチオ]-N-(4-tert-ブチルフェニル)ピリジン-3-カルボキサミド (化合物 4-29)

【化 2 2 1】



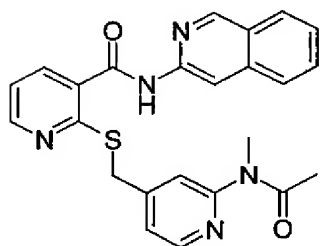
$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )

$\delta$  1.27 (s, 9H), 1.95 (s, 3H), 3.22 (s, 3H), 4.43 (s, 2H), 7.28–7.30 (m, 2H), 7.36 (d,  $J$  = 8.5 Hz, 2H), 7.51 (s, 1H), 7.60 (d,  $J$  = 8.5 Hz, 2H), 7.95 (d,  $J$  = 6.1 Hz, 1H), 8.34 (d,  $J$  = 5.1 Hz, 1H), 8.58 (dd,  $J$  = 4.9, 1.7 Hz, 1H), 10.39 (s, 1H)

【0 3 1 2】

2-【2-(N-アセチル-N-メチルアミノ)ピリジン-4-イルメチルチオ]-N-(イソキノリン-3-イル)ピリジン-3-カルボキサミド (化合物 4-30)

【化 2 2 2】



$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )

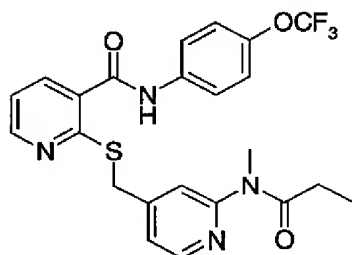
$\delta$  1.95 (s, 3H), 3.22 (s, 3H), 4.45 (s, 2H), 7.28–7.31 (m, 2H), 7.52 (s, 1H), 7.58 (m, 1H), 7.75 (m, 1H), 7.98 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 1H), 8.06–8.09 (m, 2H)

) , 8.35 (d, J = 5.1 Hz, 1H) , 8.58–8.60 (m, 2H) ,  
9.20 (s, 1H) , 11.17 (s, 1H)

【0313】

2-【2-(N-メチル-N-プロピオニルアミノ)ピリジン-4-イルメチルチオ]-N-(4-トリフルオロメトキシフェニル)ピリジン-3-カルボキサミド (化合物4-31)

【化223】



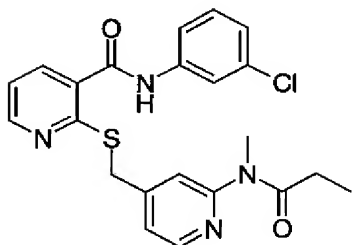
$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )

$\delta$  0.93 (t, J = 7.3 Hz, 3H) , 2.22 (q, J = 7.3 Hz, 2H) , 3.21 (s, 3H) , 4.44 (s, 2H) , 7.30–7.32 (m, 2H) , 7.37 (d, J = 8.6 Hz, 2H) , 7.50 (s, 1H) , 7.81 (d, J = 8.9 Hz, 2H) , 8.00 (dd, J = 7.6, 1.8 Hz, 1H) , 8.35 (d, J = 4.9 Hz, 1H) , 8.60 (dd, J = 4.7, 1.8 Hz, 1H) , 10.66 (s, 1H)

【0314】

N-(3-クロロフェニル)-2-【2-(N-メチル-N-プロピオニルアミノ)ピリジン-4-イルメチルチオ】ピリジン-3-カルボキサミド (化合物4-32)

【化224】



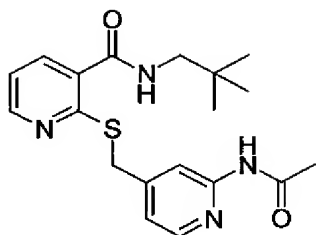
$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )

$\delta$  0.93 (t, J = 7.4 Hz, 3H) , 2.22 (q, J = 7.4 Hz, 2H) , 3.21 (s, 3H) , 4.44 (s, 2H) , 7.19 (ddd, J = 7.9, 2.1, 0.9 Hz, 1H) , 7.31–7.32 (m, 2H) , 7.39 (t, J = 8.2 Hz, 1H) , 7.51 (s, 1H) , 7.58 (dd, J = 8.2, 1.2 Hz, 1H) , 7.89 (t, J = 1.8 Hz, 1H) , 8.00 (dd, J = 7.6, 1.8 Hz, 1H) , 8.35 (d, J = 5.5 Hz, 1H) , 8.60 (dd, J = 4.9, 1.8 Hz, 1H) , 10.64 (s, 1H)

【0315】

2-(2-アセチルアミノピリジン-4-イルメチルチオ)-N-(2,2-ジメチルプロピル)ピリジン-3-カルボキサミド (化合物4-33)

【化 2 2 5】



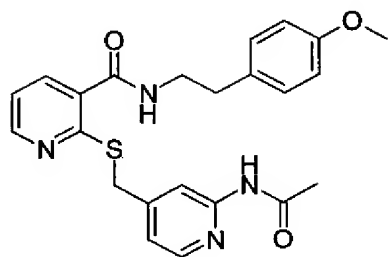
$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )

$\delta$  0.90 (s, 9H), 2.06 (s, 3H), 3.04 (d,  $J$  = 6.4 Hz, 2H), 4.36 (s, 2H), 7.08 (dd,  $J$  = 5.2, 1.5 Hz, 1H), 7.21 (dd,  $J$  = 7.6, 4.9 Hz, 1H), 7.77 (dd,  $J$  = 7.6, 1.8 Hz, 1H), 8.14 (br s, 1H), 8.16 (d,  $J$  = 5.2 Hz, 1H), 8.43 (t,  $J$  = 6.4 Hz, 1H), 8.51 (dd,  $J$  = 4.9, 1.8 Hz, 1H), 10.40 (s, 1H)

【0 3 1 6】

2-(2-(4-methoxyphenyl)ethylamino)pyridine-3-carboxamide (化合物 4-34)

【化 2 2 6】



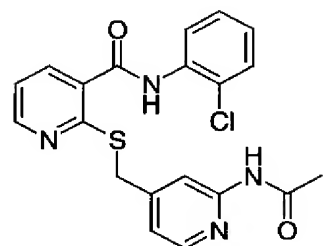
$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )

$\delta$  2.06 (s, 3H), 2.75 (t,  $J$  = 7.3 Hz, 2H), 3.35-3.41 (m, 2H), 3.71 (s, 3H), 4.34 (s, 2H), 6.83 (d,  $J$  = 8.6 Hz, 2H), 7.08 (dd,  $J$  = 5.2, 1.5 Hz, 1H), 7.15 (d,  $J$  = 8.6 Hz, 2H), 7.21 (dd,  $J$  = 7.6, 4.9 Hz, 1H), 7.73 (dd,  $J$  = 7.6, 1.8 Hz, 1H), 8.15 (br s, 1H), 8.17 (d,  $J$  = 5.2 Hz, 1H), 8.52 (dd,  $J$  = 4.9, 1.8 Hz, 1H), 8.57 (t,  $J$  = 5.5 Hz, 1H), 10.41 (s, 1H)

【0 3 1 7】

2-(2-(2-chlorophenyl)ethylamino)pyridine-3-carboxamide (化合物 4-35)

【化 2 2 7】



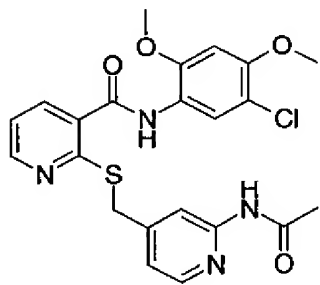
$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )

$\delta$  2.06 (s, 3H), 4.40 (s, 2H), 7.11 (dd,  $J$  = 4.9, 1.5 Hz, 1H), 7.24–7.33 (m, 2H), 7.39 (m, 1H), 7.55 (dd,  $J$  = 8.0, 1.5 Hz, 1H), 7.60 (d,  $J$  = 7.3 Hz, 1H), 8.04 (d,  $J$  = 6.3 Hz, 1H), 8.16–8.19 (m, 2H), 8.60 (dd,  $J$  = 4.6, 1.7 Hz, 1H), 10.23 (s, 1H), 10.42 (s, 1H)

【0318】

2-((2-アセチルアミノピリジン-4-イルメチルチオ)-N-(5-クロロ-2,4-ジメトキシフェニル)ピリジン-3-カルボキサミド (化合物4-36)

【化228】



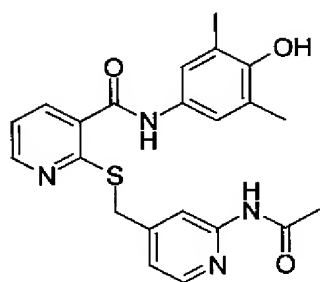
$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )

$\delta$  2.06 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 4.38 (s, 2H), 6.87 (s, 1H), 7.10 (dd,  $J$  = 5.1, 1.5 Hz, 1H), 7.26 (m, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.96 (d,  $J$  = 6.6 Hz, 1H), 8.15–8.18 (m, 2H), 8.57 (d,  $J$  = 3.7 Hz, 1H), 9.71 (s, 1H), 10.41 (s, 1H)

【0319】

2-((2-アセチルアミノピリジン-4-イルメチルチオ)-N-(3,5-ジメチル-4-ヒドロキシフェニル)ピリジン-3-カルボキサミド (化合物4-37)

【化229】



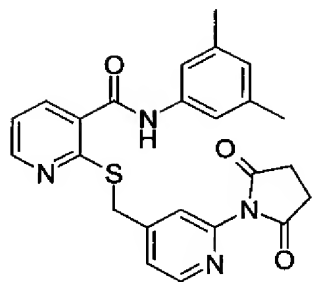
$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )

$\delta$  2.06 (s, 3H), 2.15 (s, 6H), 4.38 (s, 2H), 7.10 (dd,  $J$  = 5.1, 1.5 Hz, 1H), 7.23–7.28 (m, 3H), 7.90 (dd,  $J$  = 7.6, 1.7 Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.15–8.18 (m, 2H), 8.56 (dd,  $J$  = 4.8, 1.7 Hz, 1H), 10.08 (s, 1H), 10.41 (s, 1H)

【0320】

N-(3,5-ジメチルフェニル)-2-[[2-(2,5-ジオキソピロリジン-1-イル)ピリジン-4-イルメチルチオ]ピリジン-3-カルボキサミド (化合物4-38)

【化 2 3 0】



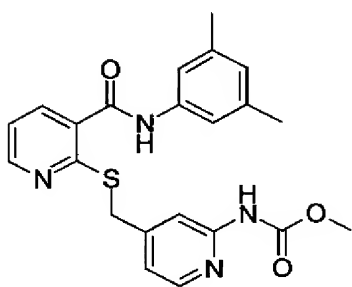
$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )

$\delta$  2.26 (s, 6H), 2.80 (s, 4H), 4.48 (s, 2H), 6.76 (s, 1H), 7.28 (dd,  $J$  = 7.6, 4.9 Hz, 1H), 7.32 (s, 2H), 7.40 (s, 1H), 7.52 (d,  $J$  = 4.9 Hz, 1H), 7.94 (dd,  $J$  = 7.6, 1.5 Hz, 1H), 8.47 (d,  $J$  = 4.9 Hz, 1H), 8.57 (dd,  $J$  = 4.9, 1.5 Hz, 1H), 10.31 (s, 1H)

【0 3 2 1】

N-(3,5-ジメチルフェニル)-2-(2-メトキシカルボニルアミノピリジン-4-イルメチルチオ)ピリジン-3-カルボキサミド (化合物 4-39)

【化 2 3 1】



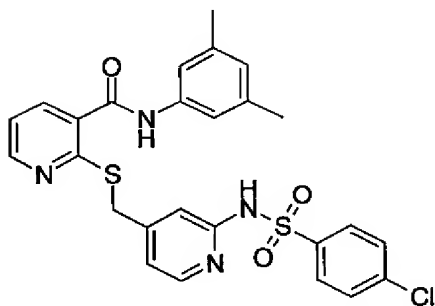
$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )

$\delta$  2.25 (s, 6H), 3.65 (s, 3H), 4.39 (s, 2H), 6.76 (s, 1H), 7.06 (m, 1H), 7.27-7.33 (m, 3H), 7.91-7.94 (m, 2H), 8.13 (d,  $J$  = 5.4 Hz, 1H), 8.57 (dd,  $J$  = 4.9, 1.7 Hz, 1H), 10.10 (s, 1H), 10.30 (s, 1H)

【0 3 2 2】

2-[[2-(4-クロロフェニル)スルホニルアミノピリジン-4-イルメチルチオ]-N-(3,5-ジメチルフェニル)ピリジン-3-カルボキサミド (化合物 4-40)

【化 2 3 2】



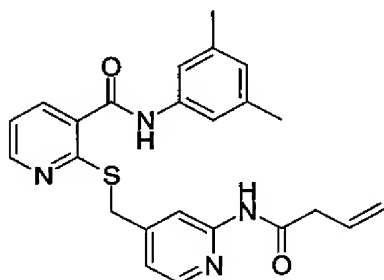
$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )

$\delta$  2.26 (s, 6H), 4.34 (s, 2H), 6.77 (s, 1H), 6.85 (m, 1H), 7.27–7.31 (m, 2H), 7.34 (s, 2H), 7.51 (d,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 7.77–7.80 (m, 3H), 7.97 (d,  $J = 6.3$  Hz, 1H), 8.50 (m, 1H), 10.31 (s, 1H)

【0323】

N-(3,5-ジメチルフェニル)-2-[2-(1-オキソ-3-ブテン-1-イルアミノ)ピリジン-4-イルメチルチオ]ピリジン-3-カルボキサミド (化合物4-41)

【化233】

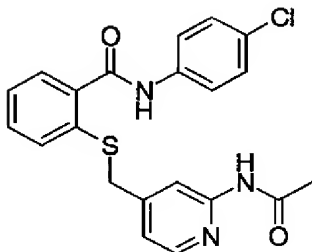


$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  
 $\delta$  2.25 (s, 6H), 3.16–3.20 (m, 2H), 4.40 (s, 2H), 5.10–5.19 (m, 2H), 5.98 (m, 1H), 6.76 (s, 1H), 7.11 (dd,  $J = 5.1, 1.5$  Hz, 1H), 7.28 (dd,  $J = 7.6, 4.9$  Hz, 1H), 7.32 (s, 2H), 7.92 (dd,  $J = 7.6, 1.7$  Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.18 (d,  $J = 5.1$  Hz, 1H), 8.57 (m, 1H), 10.29 (s, 1H), 10.44 (s, 1H)

【0324】

2-(2-アセチルアミノピリジン-4-イルメチルチオ)-N-(4-クロロフェニル)ベンザミド (化合物4-42)

【化234】



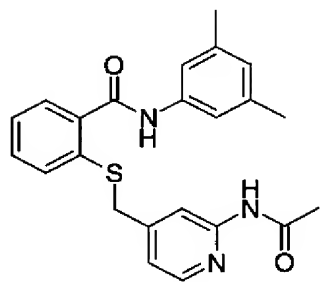
$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  
 $\delta$  2.06 (s, 3H), 4.24 (s, 2H), 7.05 (d,  $J = 5.2$  Hz, 1H), 7.30 (t,  $J = 7.3$  Hz, 1H), 7.39 (d,  $J = 8.9$  Hz, 2H), 7.44 (t,  $J = 7.3$  Hz, 1H), 7.48 (d,  $J = 7.3$  Hz, 1H), 7.52 (d,  $J = 7.3$  Hz, 1H), 7.75 (d,  $J = 8.9$  Hz, 2H), 8.11 (s, 1H), 8.17 (d,  $J = 5.2$  Hz, 1H), 10.43 (s, 1H), 10.48 (s, 1H)

【0325】

2-(2-アセチルアミノピリジン-4-イルメチルチオ)-N-(3,5-ジメチルフェニル)ベンザミド (化合物4-43)



【化 2 3 5】

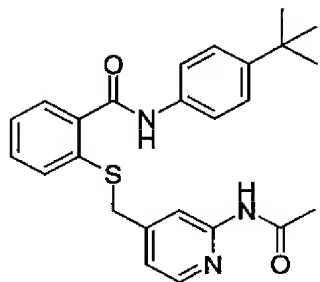


$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  
 $\delta$  2.07 (s, 3H), 2.25 (s, 6H), 4.23 (s, 2H), 6.74 (s, 1H), 7.06 (dd,  $J$  = 4.9, 1.5 Hz, 1H), 7.28 (m, 1H), 7.35 (s, 2H), 7.40 (m, 1H), 7.45 (d,  $J$  = 9.2 Hz, 1H), 7.48 (m, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.18 (dd,  $J$  = 5.2, 0.6 Hz, 1H), 10.18 (s, 1H), 10.44 (s, 1H)

【0 3 2 6】

2-(2-acetylaminopyridin-4-ylmethylthio)-N-(4-tert-butylphenyl)benzamide (化合物 4-44)

【化 2 3 6】

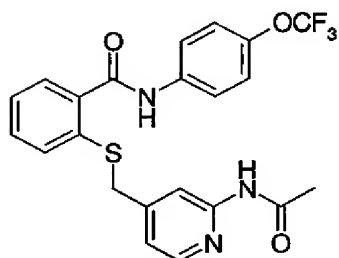


$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  
 $\delta$  1.27 (s, 9H), 2.07 (s, 3H), 4.23 (s, 2H), 7.06 (d,  $J$  = 4.9 Hz, 1H), 7.28 (t,  $J$  = 7.3 Hz, 1H), 7.35 (d,  $J$  = 8.6 Hz, 2H), 7.41 (t,  $J$  = 7.3 Hz, 1H), 7.47 (d,  $J$  = 7.3 Hz, 1H), 7.50 (d,  $J$  = 7.3 Hz, 1H), 7.63 (d,  $J$  = 8.6 Hz, 2H), 8.11 (s, 1H), 8.18 (d,  $J$  = 4.9 Hz, 1H), 10.26 (s, 1H), 10.43 (s, 1H)

【0 3 2 7】

2-(2-acetylaminopyridin-4-ylmethylthio)-N-(4-trifluoromethoxyphenyl)benzamide (化合物 4-45)

【化 2 3 7】



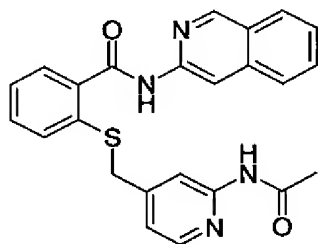
$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )

$\delta$  2.06 (s, 3H), 4.24 (s, 2H), 7.06 (d,  $J$  = 5.2 Hz, 1H), 7.30 (t,  $J$  = 7.6 Hz, 1H), 7.35 (d,  $J$  = 8.6 Hz, 2H), 7.43 (t,  $J$  = 7.6 Hz, 1H), 7.49 (d,  $J$  = 7.6 Hz, 1H), 7.53 (d,  $J$  = 7.6 Hz, 1H), 7.83 (d,  $J$  = 8.6 Hz, 2H), 8.11 (s, 1H), 8.17 (d,  $J$  = 5.2 Hz, 1H), 10.43 (s, 1H), 10.54 (s, 1H)

【0328】

2-(2-アセチルアミノピリジン-4-イルメチルチオ)-N-(イソキノリン-3-イル)ベンザミド(化合物4-46)

【化238】



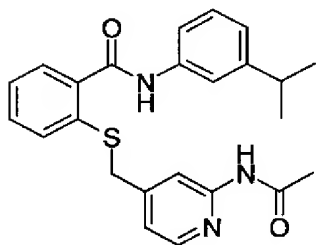
$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )

$\delta$  2.06 (s, 3H), 4.24 (s, 2H), 7.07 (d,  $J$  = 4.9 Hz, 1H), 7.29 (t,  $J$  = 7.6 Hz, 1H), 7.43 (t,  $J$  = 7.6 Hz, 1H), 7.48 (d,  $J$  = 7.6 Hz, 1H), 7.57 (t,  $J$  = 7.6 Hz, 1H), 7.61 (d,  $J$  = 7.6 Hz, 1H), 7.74 (t,  $J$  = 7.6 Hz, 1H), 7.97 (d,  $J$  = 7.6 Hz, 1H), 8.08 (d,  $J$  = 7.6 Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.17 (d,  $J$  = 4.9 Hz, 1H), 8.60 (s, 1H), 9.18 (s, 1H), 10.43 (s, 1H), 10.95 (s, 1H)

【0329】

2-(2-アセチルアミノピリジン-4-イルメチルチオ)-N-(3-イソプロピルフェニル)ベンザミド(化合物4-47)

【化239】



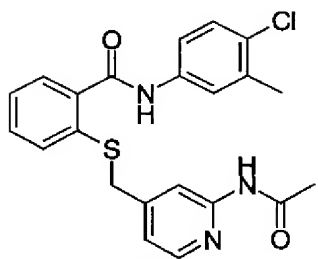
$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )

$\delta$  1.20 (d,  $J$  = 7.0 Hz, 6H), 2.07 (s, 3H), 2.86 (m, 1H), 4.24 (s, 2H), 6.98 (d,  $J$  = 7.6 Hz, 1H), 7.07 (d,  $J$  = 5.2 Hz, 1H), 7.24 (t,  $J$  = 7.6 Hz, 1H), 7.28 (t,  $J$  = 7.6 Hz, 1H), 7.41 (t,  $J$  = 7.6 Hz, 1H), 7.46 (d,  $J$  = 7.6 Hz, 1H), 7.52 (d,  $J$  = 7.6 Hz, 1H), 7.53 (d,  $J$  = 7.6 Hz, 1H), 7.62 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.18 (d,  $J$  = 5.2 Hz, 1H), 10.27 (s, 1H), 10.44 (s, 1H)

【0330】

2-(2-アセチルアミノピリジン-4-イルメチルチオ)-N-(4-クロロ-3-メ

【化 2 4 0】

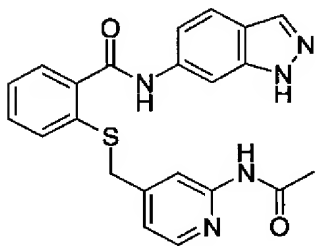


$\delta$  2.06 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 4.23 (s, 2H), 7.06 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.29 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.42 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.53 (m, 1H), 7.74 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.18 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 10.40 (s, 1H), 10.43 (s, 1H)

【 0 3 3 1 】

2-（2-アセチルアミノピリジン-4-イルメチルチオ）-N-（1H-インダゾール-6-イル）ベンザミド（化合物4-49）

【化 2 4 1】

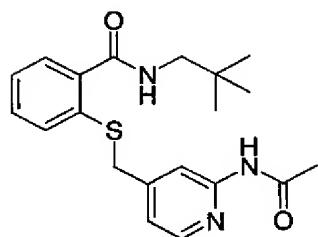


$\delta$  2.06 (s, 3H), 4.25 (s, 2H), 7.07 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.31 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 7.42 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.17 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 10.43 (s, 1H), 10.49 (s, 1H), 12.93 (s, 1H)

【 0 3 3 2 】

2-（2-アセチルアミノピリジン-4-イルメチルチオ）-N-（2，2-ジメチルプロピル）ベンザミド（化合物4-50）

【化 2 4 2】



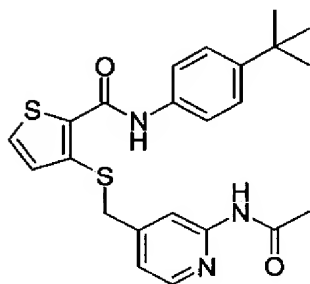
$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )

$\delta$  0.91 (s, 9H), 2.07 (s, 3H), 3.04 (d,  $J$  = 6.4 Hz, 2H), 4.20 (s, 2H), 7.05 (dd,  $J$  = 4.9, 1.8 Hz, 1H), 7.22 (t,  $J$  = 7.6 Hz, 1H), 7.31–7.37 (m, 2H), 7.40 (d,  $J$  = 7.6 Hz, 1H), 8.09 (br s, 1H), 8.18 (d,  $J$  = 5.2 Hz, 1H), 8.25 (t,  $J$  = 6.4 Hz, 1H), 10.43 (s, 1H)

【0333】

3-(2-アセチルアミノピリジン-4-イルメチルチオ)-N-(4-tert-ブチルフェニル)チオフエン-2-カルボキサミド (化合物4-51)

【化243】



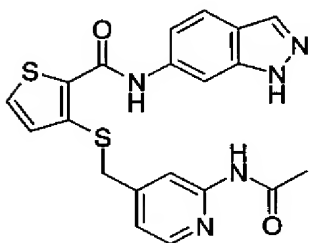
$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )

$\delta$  1.27 (s, 9H), 2.06 (s, 3H), 4.27 (s, 2H), 6.99 (d,  $J$  = 4.9 Hz, 1H), 7.24 (d,  $J$  = 5.2 Hz, 1H), 7.34 (d,  $J$  = 8.9 Hz, 2H), 7.52 (d,  $J$  = 8.9 Hz, 2H), 7.83 (d,  $J$  = 5.2 Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.16 (d,  $J$  = 4.9 Hz, 1H), 9.90 (s, 1H), 10.43 (s, 1H)

【0334】

3-(2-アセチルアミノピリジン-4-イルメチルチオ)-N-(1H-インダゾール-6-イル)チオフエン-2-カルボキサミド (化合物4-52)

【化244】



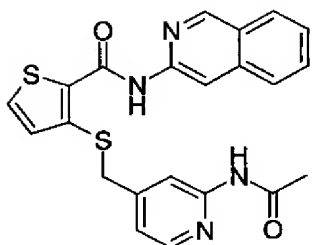
$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )

$\delta$  2.04 (s, 3H), 4.28 (s, 2H), 7.01 (d,  $J$  = 4.9 Hz, 1H), 7.20 (d,  $J$  = 8.6 Hz, 1H), 7.27 (d,  $J$  = 5.2 Hz, 1H), 7.68 (d,  $J$  = 8.6 Hz, 1H), 7.85 (d,  $J$  = 5.2 Hz, 1H), 7.99 (br s, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.16 (d,  $J$  = 4.9 Hz, 1H), 10.12 (s, 1H), 10.41 (s, 1H), 12.94 (s, 1H)

【0335】

3-(2-アセチルアミノピリジン-4-イルメチルチオ)-N-(イソキノリン-3-イル)チオフエン-2-カルボキサミド (化合物4-53)

【化 2 4 5】



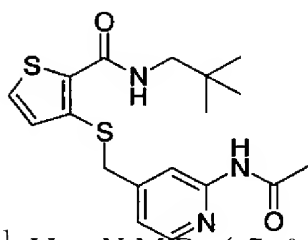
$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )

$\delta$  1.96 (s, 3H), 4.31 (s, 2H), 6.92 (d,  $J$  = 5.2 Hz, 1H), 7.32 (d,  $J$  = 5.2 Hz, 1H), 7.57 (t,  $J$  = 7.6 Hz, 1H), 7.75 (t,  $J$  = 7.6 Hz, 1H), 7.91 (d,  $J$  = 5.2 Hz, 1H), 7.93 (d,  $J$  = 7.6 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 8.08 (d,  $J$  = 5.2 Hz, 1H), 8.10 (d,  $J$  = 7.6 Hz, 1H), 8.45 (s, 1H), 9.17 (s, 1H), 10.32 (s, 1H), 10.55 (s, 1H)

【0336】

3-(2-アセチルアミノピリジン-4-イルメチルチオ)-N-(2,2-ジメチルプロピル)チオフエン-2-カルボキサミド (化合物 4-54)

【化 2 4 6】



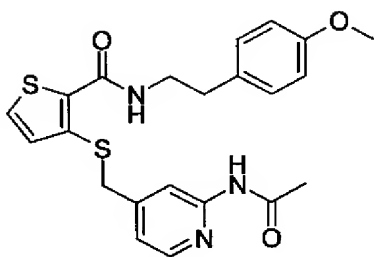
$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )

$\delta$  0.85 (s, 9H), 2.07 (s, 3H), 3.01 (d,  $J$  = 6.1 Hz, 2H), 4.24 (s, 2H), 6.88 (d,  $J$  = 5.1, 1.7 Hz, 1H), 7.23 (d,  $J$  = 5.1 Hz, 1H), 7.75 (d,  $J$  = 5.1 Hz, 1H), 7.94 (d,  $J$  = 6.1 Hz, 1H), 8.04 (br s, 1H), 8.16 (d,  $J$  = 5.1 Hz, 1H), 10.45 (s, 1H)

【0337】

3-(2-アセチルアミノピリジン-4-イルメチルチオ)-N-[2-(4-メトキシフェニル)エチル]チオフエン-2-カルボキサミド (化合物 4-55)

【化 2 4 7】



$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )

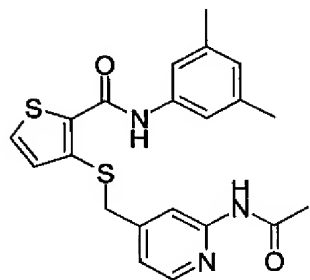
$\delta$  2.06 (s, 3H), 2.71 (t,  $J$  = 7.3 Hz, 2H), 3.33-3.38 (m, 2H), 3.71 (s, 3H), 4.19 (s, 2H), 6.85 (d,  $J$  = 8.6 Hz, 2H), 6.95 (dd,  $J$  = 4.9, 1.5 Hz, 1H)

), 7.14 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.15 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.06 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 8.08 (br s, 1H), 8.18 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 10.46 (s, 1H)

【0338】

3-(2-アセチルアミノピリジン-4-イルメチルチオ)-N-(3,5-ジメチルフェニル)チオフエン-2-カルボキサミド (化合物4-56)

【化248】

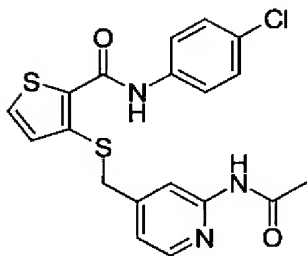


$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  
 $\delta$  2.05 (s, 3H), 2.25 (s, 6H), 4.27 (s, 2H), 6.74 (s, 1H), 6.97 (dd, J = 5.1, 1.5 Hz, 1H), 7.22-7.27 (m, 3H), 7.83 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.16 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 9.82 (s, 1H), 10.43 (s, 1H)

【0339】

3-(2-アセチルアミノピリジン-4-イルメチルチオ)-N-(4-クロロフェニル)チオフエン-2-カルボキサミド (化合物4-57)

【化249】

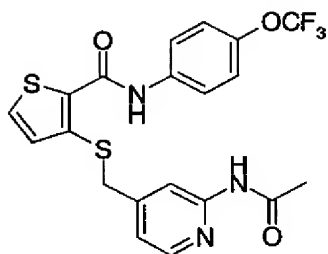


$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  
 $\delta$  2.11 (s, 3H), 3.96 (s, 2H), 6.44 (dd, J = 6.7, 1.9 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.46 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.57 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 9.79 (s, 1H)

【0340】

3-(2-アセチルアミノピリジン-4-イルメチルチオ)-N-(4-トリフルオロメトキシフェニル)チオフエン-2-カルボキサミド (化合物4-58)

【化 2 5 0】

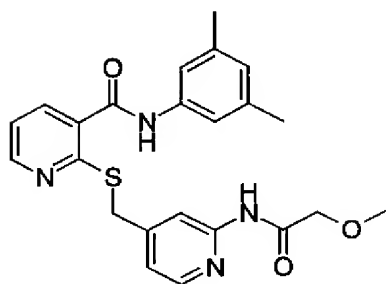


$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$  2.10 (s, 3H), 3.98 (s, 2H), 6.48 (dd,  $J = 5.1, 1.7$  Hz, 1H), 7.15 (d,  $J = 0.7$  Hz, 1H), 7.17 (d,  $J = 5.1$  Hz, 2H), 7.54 (dd,  $J = 7.8, 2.2$  Hz, 1H), 7.58 (d,  $J = 5.1$  Hz, 2H), 8.00–8.02 (m, 2H), 8.09 (s, 1H), 9.84 (s, 1H)

N-(3,5-ジメチルフェニル)-2-(2-メトキシアセチルアミノピリジン-4-イルメチルチオ)ピリジン-3-カルボキサミド (化合物 4-59)

【化 2 5 1】



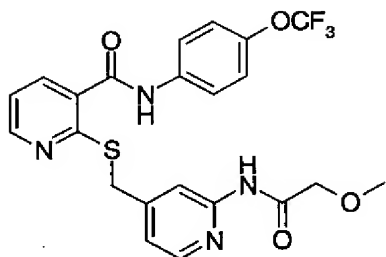
$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )

$\delta$  2.25 (s, 6H), 3.35 (s, 3H), 4.04 (s, 2H), 4.42 (s, 2H), 6.76 (s, 1H), 7.15 (dd,  $J = 5.2, 1.5$  Hz, 1H), 7.28 (dd,  $J = 7.6, 4.9$  Hz, 1H), 7.32 (s, 2H), 7.93 (dd,  $J = 7.6, 1.8$  Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.19 (d,  $J = 4.9$  Hz, 1H), 8.58 (dd,  $J = 4.9, 1.5$  Hz, 1H), 9.89 (s, 1H), 10.30 (s, 1H)

【0 3 4 1】

2-(2-メトキシアセチルアミノピリジン-4-イルメチルチオ)-N-(4-トリフルオロメトキシフェニル)ピリジン-3-カルボキサミド (化合物 4-60)

【化 2 5 2】



$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )

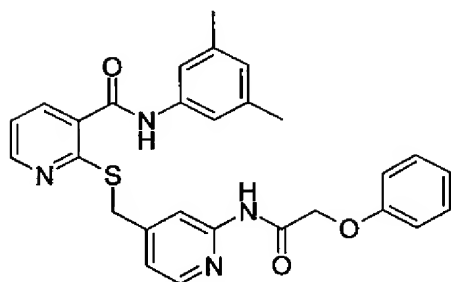
$\delta$  3.35 (s, 3H), 4.03 (s, 2H), 4.43 (s, 2H), 7.15 (dd,  $J = 5.2, 1.5$  Hz, 1H), 7.31 (dd,  $J = 7.6, 4.9$  Hz, 1H), 7.37 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H), 7.80 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H), 7.99 (dd,  $J = 7.6, 1.5$  Hz, 1H),

8.17 (s, 1H), 8.19 (dd, J = 5.2, 0.6 Hz, 1H), 8.60 (dd, J = 4.9, 1.8 Hz, 1H), 9.89 (s, 1H), 10.66 (s, 1H)

【0342】

N-(3,5-ジメチルフェニル)-2-(2-フェノキシアセチルアミノピリジン-4-イルメチルチオ)ピリジン-3-カルボキサミド (化合物4-61)

【化253】



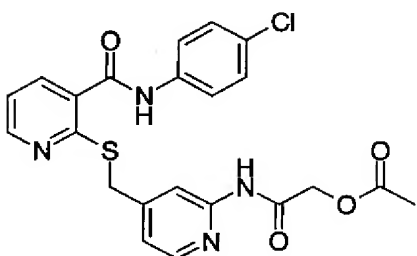
$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )

$\delta$  2.25 (s, 6H), 4.41 (s, 2H), 4.76 (s, 2H), 6.76 (s, 1H), 7.03-7.09 (m, 3H), 7.16 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 7.27 (dd, J = 7.6, 4.9 Hz, 1H), 7.28-7.30 (m, 3H), 7.31 (s, 1H), 7.92 (dd, J = 7.6, 1.8 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.22 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 8.56 (dd, J = 4.9, 1.8 Hz, 1H), 10.30 (s, 1H), 10.43 (s, 1H)

【0343】

2-(2-アセトキシアセチルアミノピリジン-4-イルメチルチオ)-N-(4-クロロフェニル)ピリジン-3-カルボキサミド (化合物4-62)

【化254】



$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )

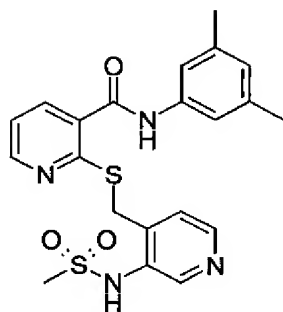
$\delta$  2.10 (s, 3H), 4.41 (s, 2H), 4.68 (s, 2H), 7.14 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.29 (dd, J = 7.6, 4.9 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.72 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.98 (dd, J = 7.6, 1.5 Hz, 1H), 8.10 (br s, 1H), 8.20 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.58 (dd, J = 4.9, 1.5 Hz, 1H), 10.59 (s, 1H), 10.60 (s, 1H)

【0344】

N-(3,5-ジメチルフェニル)-2-(3-メタンスルホニルアミノピリジン-4-イルメチルチオ)ピリジン-3-カルボキサミド (化合物4-63)



【化 2 5 5】



$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$  2.32 (s, 6H), 3.07 (s, 3H), 4.36 (s, 2H), 6.83 (s, 1H), 7.21–7.25 (m, 4H), 7.90 (d,  $J$  = 6.4 Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 8.33 (d,  $J$  = 4.9 Hz, 1H), 8.72 (dd,  $J$  = 4.5, 1.5 Hz, 1H), 8.78 (s, 1H), 10.64 (s, 1H)

【0345】

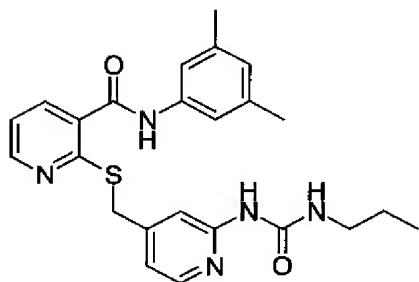
実施例 5

N-(3,5-ジメチルフェニル)-2-[2-(N'-n-プロピルウレイド)ピリジン-4-イルメチルチオ]ピリジン-3-カルボキサミド (化合物 5-1)

【0346】

室温下、2-(2-アミノピリジン-4-イルメチルチオ)-N-(3,5-ジメチルフェニル)ピリジン-3-カルボキサミド (化合物 3-1 の遊離塩基、28 mg、0.077 mmol) の N,N-ジメチルホルムアミド (0.6 mL) 溶液にイソシアン酸 n-プロピル (20 mg、0.23 mmol) を加え、80℃で4時間攪拌した。反応溶液に酢酸エチル (10 mL) を加え、水 (15 mL) と飽和食塩水 (15 mL) で洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。有機層を減圧下で濃縮し、得られる残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、標的化合物 12 mg を無色固体として得た (収率 33%)。

【化 2 5 6】



$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )

$\delta$  0.87 (t,  $J$  = 7.6 Hz, 3H), 1.46 (m, 2H), 2.25 (s, 6H), 3.11 (m, 2H), 4.33 (s, 2H), 6.76 (s, 1H), 6.93 (d,  $J$  = 5.2 Hz, 1H), 7.28 (dd,  $J$  = 7.6, 4.9 Hz, 1H), 7.32 (s, 2H), 7.37 (s, 1H), 7.93 (dd,  $J$  = 7.6, 1.5 Hz, 1H), 8.05 (d,  $J$  = 5.2 Hz, 1H), 8.23 (br s, 1H), 8.57 (dd,  $J$  = 4.9, 1.5 Hz, 1H), 9.13 (s, 1H), 10.29 (s, 1H)

【0347】

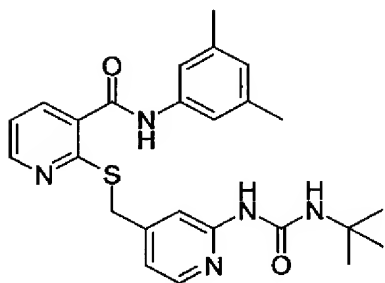
以下、化合物 3-1、市販化合物および既知化合物から選択される化合物を使用し、化

合物 5-1 の製造方法に準じ、化合物 5-2~4 を得た。

【0348】

2- [2- (N'-tert-ブチルウレイド) ピリジン-4-イルメチルチオ] -N-(3, 5-ジメチルフェニル) ピリジン-3-カルボキサミド (化合物 5-2)

【化257】



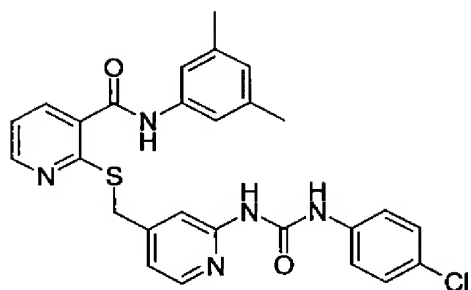
$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )

$\delta$  1.30 (s, 9H), 2.25 (s, 6H), 4.33 (s, 2H), 6.76 (s, 1H), 6.91 (d,  $J$  = 5.2 Hz, 1H), 7.28 (dd,  $J$  = 7.6, 4.9 Hz, 1H), 7.32 (s, 2H), 7.42 (s, 1H), 7.93 (dd,  $J$  = 7.6, 1.5 Hz, 1H), 8.03 (d,  $J$  = 5.2 Hz, 1H), 8.06 (br s, 1H), 8.57 (dd,  $J$  = 4.9, 1.5 Hz, 1H), 8.91 (s, 1H), 10.30 (s, 1H)

【0349】

2- [2- (N'-4-クロロフェニルウレイド) ピリジン-4-イルメチルチオ] -N-(3, 5-ジメチルフェニル) ピリジン-3-カルボキサミド (化合物 5-3)

【化258】



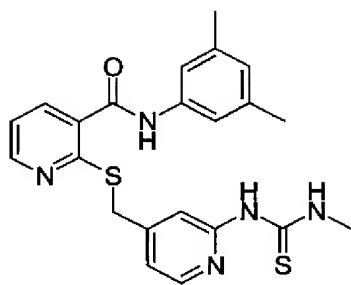
$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )

$\delta$  2.25 (s, 6H), 4.38 (s, 2H), 6.76 (s, 1H), 7.05 (d,  $J$  = 5.2 Hz, 1H), 7.27-7.50 (m, 4H), 7.53-7.56 (m, 4H), 7.94 (dd,  $J$  = 7.6, 1.7 Hz, 1H), 8.16 (d,  $J$  = 5.2 Hz, 1H), 8.58 (dd,  $J$  = 4.9, 1.7 Hz, 1H), 9.48 (s, 1H), 10.30 (s, 1H), 10.69 (s, 1H)

【0350】

N-(3, 5-ジメチルフェニル) -2- [2- (N'-メチル) チオウレイドピリジン-4-イルメチルチオ] ピリジン-3-カルボキサミド (化合物 5-4)

【化 2 5 9】



$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )

$\delta$  2.26 (s, 6H), 3.05 (d,  $J$  = 4.6 Hz, 3H), 4.35 (s, 2H), 6.76 (s, 1H), 7.05 (dd,  $J$  = 5.5, 1.5 Hz, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.29 (dd,  $J$  = 7.6, 4.9 Hz, 1H), 7.32 (s, 2H), 7.94 (dd,  $J$  = 7.6, 1.5 Hz, 1H), 8.10 (d,  $J$  = 5.5 Hz, 1H), 8.58 (dd,  $J$  = 4.9, 1.5 Hz, 1H), 10.29 (s, 1H), 10.54 (s, 1H), 11.49 (d,  $J$  = 4.6 Hz, 1H)

【0351】

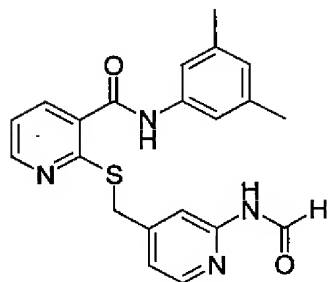
実施例 6

N-(3,5-ジメチルフェニル)-2-(2-ホルミルアミノピリジン-4-イルメチルチオ)ピリジン-3-カルボキサミド (化合物 6-1)

【0352】

2-(2-アミノピリジン-4-イルメチルチオ)-N-(3,5-ジメチルフェニル)ピリジン-3-カルボキサミド (化合物 3-1 の遊離塩基, 50 mg, 0.14 mmol) を無水テトラヒドロフラン (0.2 mL) に溶解し、そこへ N-ホルミルベンゾトリアゾール (19 mg, 0.13 mmol) の無水テトラヒドロフラン (0.2 mL) 溶液を加え、16 時間加熱還流させた。ジクロロメタン (15 mL) で希釈し、2 N 水酸化ナトリウム水溶液 (4 mL) で 2 回洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させた。減圧下溶媒を留去し標的化合物 60 mg を白色固体として定量的に得た。

【化 2 6 0】



$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )

$\delta$  2.25 (s, 6H), 3.30 (s, 1H), 4.37 (s, 2H), 6.76 (s, 1H), 6.97 (s, 1H), 7.13 (m, 1H), 7.28 (dd,  $J$  = 7.6, 4.9 Hz, 1H), 7.32 (s, 2H), 7.93 (d,  $J$  = 7.6 Hz, 1H), 8.16 (m, 1H), 8.57 (dd,  $J$  = 4.9, 1.7 Hz, 1H), 10.30 (s, 1H), 10.54 (s, 1H)

【0353】

実施例 7

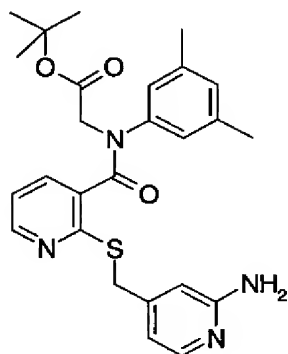
2-(2-アミノピリジン-4-イルメチルチオ)-N-(tert-ブトキシカルボニルメチル)-N-(3,5-ジメチルフェニル)ピリジン-3-カルボキサミド (化合物

7-1)

【0354】

氷冷下60%水素化ナトリウム(13mg、0.30mmol)の無水N,N-ジメチルホルムアミド(1mL)懸濁液に2-(2-アミノピリジン-4-イルメチルチオ)-N-(3,5-ジメチルフェニル)ピリジン-3-カルボキサミド(化合物3-1の遊離塩基, 50mg、0.14mmol)の無水N,N-ジメチルホルムアミド(2mL)溶液を滴下した後、5分間攪拌した。その反応溶液にブromo酢酸 tert-ブチルエステル(22 $\mu$ L、0.15mmol)を加え室温で30分間攪拌した。反応液を氷水(15mL)に注ぎ、酢酸エチル(15mL)で抽出した。有機層を飽和重曹水(30mL)と飽和食塩水(30mL)で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させた。減圧下溶媒を留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標的化合物45mgを白色アモルファスとして得た(収率69%)。

【化261】



$^1\text{H-NMR}$  (500MHz, DMSO- $d_6$ )

$\delta$  1.42 (s, 9H), 2.05 (s, 6H), 4.27 (s, 2H), 4.38 (s, 2H), 5.85 (s, 2H), 6.45-6.46 (m, 2H), 6.77-6.79 (m, 3H), 6.95 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.78 (dd,  $J = 4.9, 0.9$  Hz, 1H), 8.33 (s, 1H)

【0355】

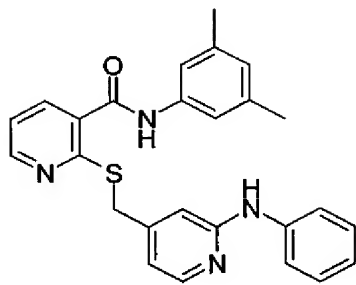
実施例8

N-(3,5-ジメチルフェニル)-2-(2-フェニルアミノピリジン-4-イルメチルチオ)ピリジン-3-カルボキサミド(化合物8-1)

【0356】

窒素をバブリングさせながら1,4-ジオキサン(2.0mL)に、2-(2-アミノピリジン-4-イルメチルチオ)-N-(3,5-ジメチルフェニル)ピリジン-3-カルボキサミド(化合物3-1の遊離塩基, 63mg、0.18mmol)、炭酸セシウム(130mg、0.38mmol)、ヨードベンゼン(37 $\mu$ L、0.33mmol)、4,5-ビス(ジフェニルホスフィノ)-9,9-ジメチルキサンテン(8.1mg、0.014mmol)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)(4.3mg、0.0047mmol)を加えた。封管にて90℃で20時間攪拌させた後、酢酸エチル(30mL)で希釈し、飽和重曹水(30mL)で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下溶媒を留去した。シリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、得られた固体をジエチルエーテルを用いて濾取した。減圧下乾燥し、標的化合物31mgを白色固体として得た(収率31%)。

【化 2 6 2】



$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )

$\delta$  2.25 (s, 6H), 4.34 (s, 2H), 6.75–6.76 (m, 2H), 6.85–6.87 (m, 2H), 7.22 (t,  $J$  = 7.8 Hz, 2H), 7.29 (dd,  $J$  = 7.3, 4.9 Hz, 1H), 7.33 (s, 2H), 7.61 (d,  $J$  = 7.6 Hz, 2H), 7.93 (d,  $J$  = 7.6 Hz, 1H), 8.03 (d,  $J$  = 5.5 Hz, 1H), 8.58 (d,  $J$  = 4.9 Hz, 1H), 8.97 (s, 1H), 10.31 (s, 1H)

【0357】

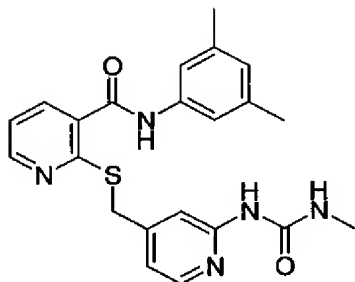
実施例 9

N-(3,5-ジメチルフェニル)-2-[2-(N'-メチルウレイド)ピリジン-4-イルメチルチオ]ピリジン-3-カルボキサミド (化合物 9-1)

【0358】

窒素をバブリングさせながら 1,4-ジオキサン (2.0 mL) に、2-(2-ブロモピリジン-4-イルメチルチオ)-N-(3,5-ジメチルフェニル)ピリジン-3-カルボキサミド (参考化合物 3-4, 100 mg, 0.23 mmol)、炭酸セシウム (91 mg, 0.28 mmol)、N-メチル尿素 (52 mg, 0.70 mmol)、4,5-ビス(ジフェニルホスフィノ)-9,9-ジメチルキサンテン (8.1 mg, 0.014 mmol)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム (0) (4.3 mg, 0.0047 mmol) を加えた。封管にて 100℃ で 5 時間攪拌させた後、酢酸エチル (30 mL) で希釈し、飽和重曹水 (30 mL) で 2 回洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下溶媒を留去した。シリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、得られた固体を酢酸エチルを用いて濾取した。減圧下乾燥し、標的化合物 21 mg を白色固体として得た (収率 22%)。

【化 2 6 3】



$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )

$\delta$  2.25 (s, 6H), 2.71 (d,  $J$  = 4.6 Hz, 3H), 4.33 (s, 2H), 6.76 (s, 1H), 6.93 (dd,  $J$  = 5.3, 1.4 Hz, 1H), 7.28 (dd,  $J$  = 7.5, 4.7 Hz, 1H), 7.33 (m, 3H), 7.92 (dd,  $J$  = 7.5, 1.5 Hz, 1H), 8.05 (d,  $J$  = 5.3 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.57 (dd,  $J$  = 4.7, 1.

5 Hz, 1H), 9.20 (s, 1H), 10.29 (s, 1H)

【0359】

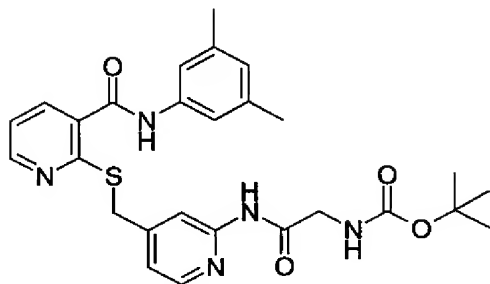
実施例10

2-(2-tert-ブトキシカルボニルアミノアセチルアミノピリジン-4-イルメチルチオ)-N-(3,5-ジメチルフェニル)ピリジン-3-カルボキサミド (化合物10-1)

【0360】

窒素をバブリングさせながら1,4-ジオキサン(2.0mL)に、2-(2-ブロモピリジン-4-イルメチルチオ)-N-(3,5-ジメチルフェニル)ピリジン-3-カルボキサミド(参考化合物3-4, 100mg, 0.23mmol)、炭酸セシウム(91mg, 0.28mmol)、tert-ブトキシカルボニルアミノアセトアミド(120mg, 0.70mmol)、4,5-ビス(ジフェニルホスフィノ)-9,9-ジメチルキサンテン(8.1mg, 0.014mmol)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)(4.3mg, 0.0047mmol)を加えた。封管にて100℃で6時間攪拌させた後、酢酸エチル(30mL)で希釈し、飽和重曹水(30mL)で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下溶媒を留去した。シリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、標的化合物45mgを黄色油状物質として得た(収率37%)。

【化264】



<sup>1</sup>H-NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)

δ 1.39 (s, 9H), 2.25 (s, 6H), 3.75 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 4.40 (s, 2H), 6.76 (s, 1H), 7.03 (m, 1H), 7.12 (dd, J = 5.1, 1.7 Hz, 1H), 7.28 (m, 1H), 7.32 (s, 2H), 7.92 (dd, J = 7.6, 1.7 Hz, 1H), 8.14 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 8.18 (dd, J = 5.1, 0.7 Hz, 1H), 8.57 (dd, J = 4.9, 1.7 Hz, 1H), 10.30 (s, 1H), 10.31 (s, 1H)

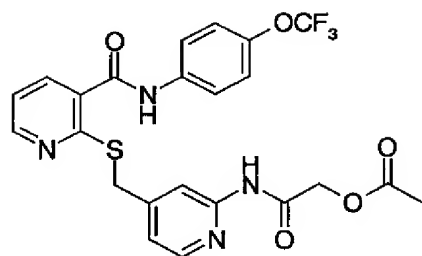
【0361】

以下、参考化合物3-4、3-5、市販化合物および既知化合物から選択される化合物を使用して、化合物10-1の製造方法に準じ、化合物10-2~4を得た。

【0362】

2-(2-アセトキシアセチルアミノピリジン-4-イルメチルチオ)-N-(4-トリフルオロメトキシフェニル)ピリジン-3-カルボキサミド (化合物10-2)

【化 2 6 5】

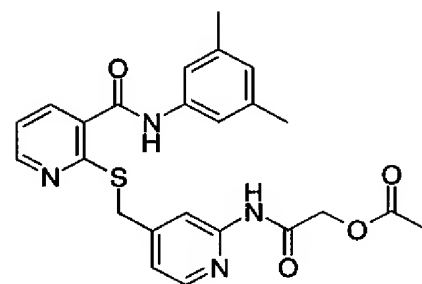


$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  
 $\delta$  2.09 (s, 3H), 4.41 (s, 2H), 4.68 (s, 2H), 7.14 (dd,  $J$  = 5.2, 1.5 Hz, 1H), 7.30 (dd,  $J$  = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 7.36 (d,  $J$  = 8.3 Hz, 2H), 7.80 (d,  $J$  = 8.3 Hz, 2H), 7.98 (dd,  $J$  = 7.6, 1.8 Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.20 (d,  $J$  = 5.2 Hz, 1H), 8.59 (dd,  $J$  = 4.8, 1.8 Hz, 1H), 10.59 (s, 1H), 10.65 (s, 1H)

【0 3 6 3】

2-((2-acetylaminopyridin-3-yl)methylthio)-4-(3,5-dimethylphenyl)pyridine-3-carboxamide (化合物 10-3)

【化 2 6 6】

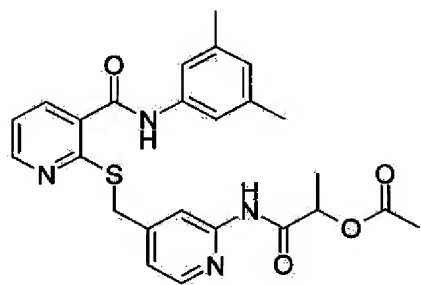


$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  
 $\delta$  2.10 (s, 3H), 2.25 (s, 6H), 4.40 (s, 2H), 4.68 (s, 2H), 6.76 (s, 1H), 7.14 (dd,  $J$  = 5.1, 1.5 Hz, 1H), 7.28 (dd,  $J$  = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 7.32 (s, 2H), 7.92 (dd,  $J$  = 7.6, 1.8 Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.20 (d,  $J$  = 5.1 Hz, 1H), 8.57 (dd,  $J$  = 4.8, 1.8 Hz, 1H), 10.30 (s, 1H), 10.60 (s, 1H)

【0 3 6 4】

2-[[2-((2-acetylaminopyridin-3-yl)methylthio)-4-(3,5-dimethylphenyl)pyridine-3-carboxamide] - N

【化 2 6 7】



$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$  1.55 (d,  $J = 6.7$  Hz, 3H), 2.19 (s, 3H), 2.32 (s, 6H), 4.50 (s, 2H), 5.31 (q,  $J = 6.7$  Hz, 1H), 6.81 (s, 1H), 7.11–7.14 (m, 2H), 7.27 (s, 2H), 7.85 (dd,  $J = 7.6, 1.8$  Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 8.17 (d,  $J = 5.2$  Hz, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.52 (dd,  $J = 4.9, 1.8$  Hz, 1H)

【0365】

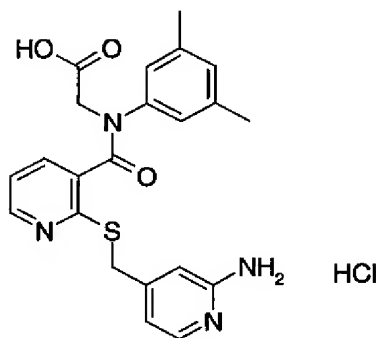
実施例 11

2-(2-アミノピリジン-4-イルメチルチオ)-N-カルボキシメチル-N-(3,5-ジメチルフェニル)ピリジン-3-カルボキサミド 1 塩酸塩 (化合物 11-1)

【0366】

2-(2-アミノピリジン-4-イルメチルチオ)-N-(tert-ブトキシカルボニルメチル)-N-(3,5-ジメチルフェニル)ピリジン-3-カルボキサミド (化合物 7-1, 40 mg, 0.084 mmol) を酢酸エチル (1.0 mL) に溶解し、4 N 塩化水素酢酸エチル溶液 (1.0 mL) を加え、室温で 18 時間攪拌した。析出した固体をジエチルエーテルで濾取し、減圧下乾燥させ、標的化合物 30 mg を白色固体として得た (収率 86%)。

【化 2 6 8】



$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )

$\delta$  2.04 (s, 6H), 4.44 (s, 4H), 5.35 (br s, 1H), 6.77 (s, 3H), 6.87 (d,  $J = 6.9$  Hz, 1H), 6.98 (s, 1H), 7.03 (s, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.87 (d,  $J = 6.9$  Hz, 1H), 8.02 (s, 2H), 8.32 (s, 1H), 13.52 (s, 1H)

【0367】

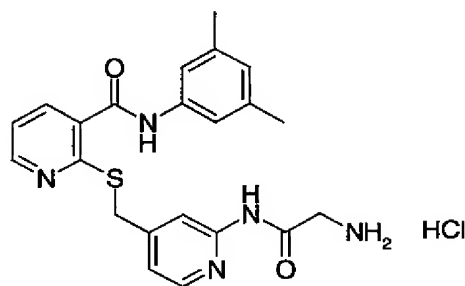
以下、化合物 10-1、市販化合物および既知化合物から選択される化合物を使用して、化合物 11-1 の製造方法に準じ、化合物 11-2 を得た。

【0368】



2-((2-アミノアセチルアミノピリジン-4-イルメチルチオ)-N-(3,5-ジメチルフェニル)ピリジン-3-カルボキサミド1塩酸塩(化合物11-2)

【化269】



$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  
 $\delta$  2.25 (s, 6H), 3.81 (s, 2H), 4.46 (s, 2H), 6.76 (s, 1H), 7.10 (br s, 1H), 7.23 (dd,  $J$  = 5.2, 1.3 Hz, 1H), 7.29 (dd,  $J$  = 7.6, 4.9 Hz, 1H), 7.34 (s, 2H), 7.97 (dd,  $J$  = 7.6, 1.8 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.24 (d,  $J$  = 5.2 Hz, 1H), 8.28 (s, 2H), 8.57 (dd,  $J$  = 4.9, 1.5 Hz, 1H), 10.36 (s, 1H), 11.09 (s, 1H)

【0369】

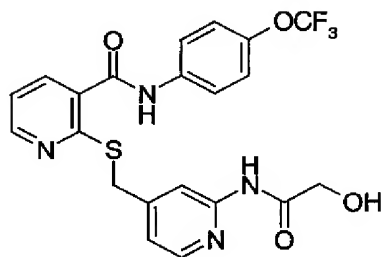
実施例12

2-((2-ヒドロキシアセチルアミノピリジン-4-イルメチルチオ)-N-(4-トリフルオロメトキシフェニル)ピリジン-3-カルボキサミド(化合物12-1)

【0370】

2-((2-アセトキシアセチルアミノピリジン-4-イルメチルチオ)-N-(4-トリフルオロメトキシフェニル)ピリジン-3-カルボキサミド(化合物10-2, 25 mg, 0.048 mmol)をメタノール(2.0 mL)とテトラヒドロフラン(1.0 mL)の混合溶媒に溶解し、氷冷下4 N水酸化ナトリウム水溶液(60  $\mu$ L)を加えた。室温で15分間攪拌した後、酢酸エチル(30 mL)で希釈し、飽和重曹水(30 mL)、飽和食塩水(30 mL)で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下溶媒を留去し、標的化合物23 mgを薄黄色固体として定量的に得た。

【化270】



$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  
 $\delta$  4.01 (d,  $J$  = 5.8 Hz, 2H), 4.43 (s, 2H), 5.72 (t,  $J$  = 5.8 Hz, 1H), 7.15 (d,  $J$  = 6.7 Hz, 1H), 7.31 (dd,  $J$  = 7.6, 4.9 Hz, 1H), 7.37 (d,  $J$  = 8.3 Hz, 2H), 7.80 (d,  $J$  = 8.3 Hz, 2H), 7.98 (dd,  $J$  = 7.6, 1.8 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.60 (dd,  $J$  = 4.9, 1.8 Hz, 1H), 9.58 (s, 1H), 10.65 (s, 1H)

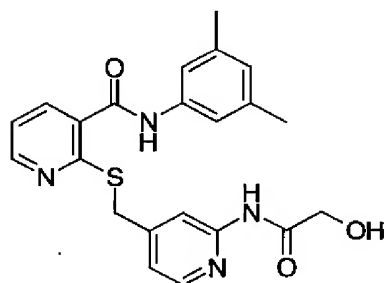
【0371】

以下、化合物 10-2~4、市販化合物および既知化合物から選択される化合物を使用して、化合物 12-1 の製造方法に準じ、化合物 12-2~4 を得た。

【0372】

N-(3,5-ジメチルフェニル)-2-(2-ヒドロキシアセチルアミノピリジン-4-イルメチルチオ)ピリジン-3-カルボキサミド (化合物 12-2)

【化271】



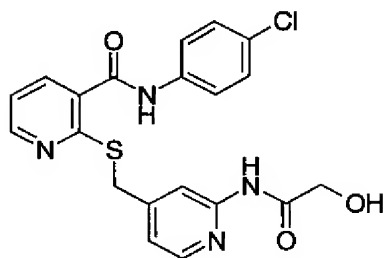
$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )

$\delta$  2.25 (s, 6H), 4.01 (d,  $J$  = 6.1 Hz, 2H), 4.42 (s, 2H), 5.73 (t,  $J$  = 6.0 Hz, 1H), 6.76 (s, 1H), 7.15 (d,  $J$  = 6.7 Hz, 1H), 7.28 (dd,  $J$  = 7.3, 4.9 Hz, 1H), 7.32 (s, 2H), 7.93 (d,  $J$  = 5.8 Hz, 1H), 8.19-8.20 (m, 2H), 8.57 (dd,  $J$  = 4.9, 1.8 Hz, 1H), 9.58 (s, 1H), 10.30 (s, 1H)

【0373】

N-(4-クロロフェニル)-2-(2-ヒドロキシアセチルアミノピリジン-4-イルメチルチオ)ピリジン-3-カルボキサミド (化合物 12-3)

【化272】



$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )

$\delta$  4.01 (d,  $J$  = 6.1 Hz, 2H), 4.43 (s, 2H), 5.74 (t,  $J$  = 6.1 Hz, 1H), 7.15 (d,  $J$  = 5.4 Hz, 1H), 7.30 (dd,  $J$  = 7.6, 4.9 Hz, 1H), 7.41 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 2H), 7.72 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 2H), 7.98 (dd,  $J$  = 7.6, 1.7 Hz, 1H), 8.18-8.20 (m, 2H), 8.59 (dd,  $J$  = 4.9, 1.7 Hz, 1H), 9.59 (s, 1H), 10.60 (s, 1H)

【0374】

N-(3,5-ジメチルフェニル)-2-[2-(2-ヒドロキシプロピオニルアミノ)ピリジン-4-イルメチルチオ]ピリジン-3-カルボキサミド (化合物 12-4)

CC(C)C(=O)Nc1cccnc1CSC2=CN=CC=C2C(=O)Nc3ccc(C)c(C)c3

$\delta$  1.52 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 1.64 (s, 1H), 2.31 (s, 6H), 4.37 (q, J = 6.9 Hz, 1H), 4.49 (s, 2H), 6.80 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 7.09–7.13 (m, 2H), 7.27 (s, 2H), 7.84 (dd, J = 7.6, 1.7 Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 8.13 (dd, J = 5.1, 0.5 Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.51 (dd, J = 4.8, 1.7 Hz, 1H), 9.27 (s, 1H)

2-〔2-ビス(アセトキシアセチル)アミノピリジン-4-イルメチルチオ〕-N-(4-トリフルオロメトキシフェニル)ピリジン-3-カルボキサミド(化合物13-1)

2-(2-アミノピリジン-4-イルメチルチオ)-N-(4-トリフルオロメトキシフェニル)ピリジン-3-カルボキサミド(化合物3-11, 800mg, 1.9mmol)をピリジン(10mL)に溶解し、水冷下でアセトキシ酢酸クロリド(0.66mL, 6.1mmol)を加え、室温で18時間攪拌した。酢酸エチル(100mL)で希釈し、飽和重曹水(100mL)で洗浄した後、1N塩酸(50mL)で2回洗浄した。再び飽和重曹水(100mL)で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させた後、減圧下溶媒を留去した。得られた固体を酢酸エチル-ヘキサンで再結晶し、標的化合物300mgを白色固体として得た(収率30%)。

CC(=O)OCC(=O)N1C=CC=C(CS1C2=CC=CC=C2C(=O)NC3=CC=C(C=C3)OC(F)(F)F)C4=CC=CC=C4

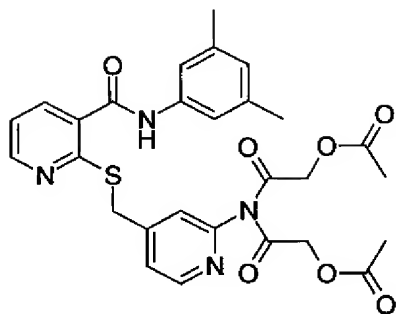
$\delta$  2.06 (s, 6H), 4.48 (s, 2H), 4.72 (s, 4H), 7.31 (dd, J = 7.6, 4.9 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.57–7.59 (m, 2H), 7.81 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 8.01 (dd, J = 7.6, 1.7 Hz, 1H), 8.49 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 8.56 (dd, J = 4.9, 1.7 Hz, 1H), 10.67 (s, 1H)

以下、化合物 3-1、市販化合物および既知化合物から選択される化合物を使用して、化合物 13-1 の製造方法に準じ、化合物 13-2 を得た。

【0378】

2-【2-ビス(アセトキシアセチル)アミノピリジン-4-イルメチルチオ】-N-(3,5-ジメチルフェニル)ピリジン-3-カルボキサミド(化合物13-2)

【化275】



$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )

$\delta$  2.07 (s, 6H), 2.26 (s, 6H), 4.47 (s, 2H), 4.72 (s, 4H), 6.76 (s, 1H), 7.28 (dd,  $J$  = 7.6, 4.9 Hz, 1H), 7.33 (s, 2H), 7.58 (s, 1H), 7.59 (d,  $J$  = 5.6 Hz, 1H), 7.95 (dd,  $J$  = 7.6, 1.7 Hz, 1H), 8.49 (d,  $J$  = 5.6 Hz, 1H), 8.54 (dd,  $J$  = 4.9, 1.7 Hz, 1H), 10.31 (s, 1H)

【0379】

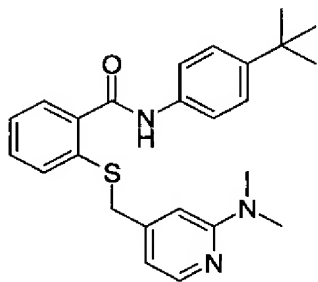
実施例14

N-(4-tert-ブチルフェニル)-2-(2-ジメチルアミノピリジン-4-イルメチルチオ)ベンザミド(化合物14-1)

【0380】

室温下、4-クロロメチル-2-ジメチルアミノピリジン(36 mg, 0.21 mmol)、N-(4-tert-ブチルフェニル)-2-メルカプトベンザミド(36 mg, 0.13 mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(1.0 mL)溶液にトリエチルアミン(61  $\mu\text{L}$ , 0.44 mmol)を加え、68時間攪拌した。酢酸エチル(30 mL)で希釈し、飽和重曹水(30 mL)、飽和食塩水(30 mL)で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させた。減圧下溶媒留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し、標的化合物19 mgを薄黄色油状物として得た(収率22%)。

【化276】



$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )

$\delta$  1.27 (s, 9H), 2.95 (s, 6H), 4.12 (s, 2H), 6.55 (dd,  $J$  = 5.1, 1.2 Hz, 1H), 6.58 (s, 1H), 7.29 (m, 1H), 7.35 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 2H), 7.42 (m, 1H), 7.48-7.51 (m, 2H), 7.63 (d,  $J$  = 8.5 Hz, 2H), 7.95 (dd,  $J$  = 5.1, 0.7 Hz, 1H), 10.27 (s, 1H)

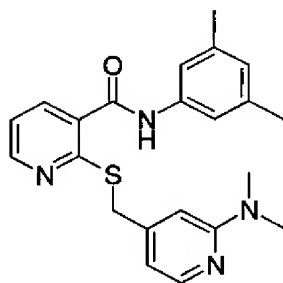
【0381】

以下、市販化合物および既知化合物から選択される化合物を使用して、化合物 14-1 の製造方法に準じ、化合物 14-2 を得た。

【0382】

2-(2-ジメチルアミノピリジン-4-イルメチルチオ)-N-(3,5-ジメチルフェニル)ピリジン-3-カルボキサミド (化合物 14-2)

【化277】



$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  
 $\delta$  2.28 (s, 6H), 2.96 (s, 6H), 4.35 (s, 2H), 6.55 (dd,  $J$  = 5.2, 1.2 Hz, 1H), 6.60 (s, 2H), 6.62 (s, 1H), 6.83 (s, 1H), 7.23 (dd,  $J$  = 7.6, 4.9 Hz, 1H), 7.60 (dd,  $J$  = 7.6, 1.8 Hz, 1H), 7.96 (d,  $J$  = 5.2 Hz, 1H), 8.53 (dd,  $J$  = 4.9, 1.8 Hz, 1H), 9.78 (s, 1H)

【0383】

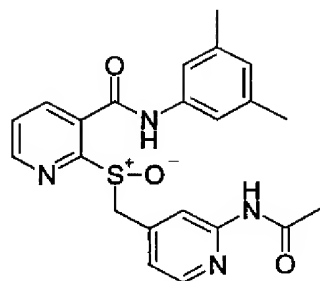
実施例 15

2-(2-アセチルアミノピリジン-4-イルメチルスルフィニル)-N-(3,5-ジメチルフェニル)ピリジン-3-カルボキサミド (化合物 15-1)

【0384】

氷冷下、2-(2-アセチルアミノピリジン-4-イルメチルチオ)-N-(3,5-ジメチルフェニル)ピリジン-3-カルボキサミド (化合物 4-1, 60 mg, 0.15 mmol) の塩化メチレン (3 mL) 溶液に  $m$ -クロロ過安息香酸 (75%、60 mg、0.26 mmol) を加え、1 時間攪拌した。反応溶液を酢酸エチル (30 mL) で希釈し飽和重曹水 (10 mL) で 2 回、飽和食塩水 (10 mL) で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させた。減圧下溶媒を濃縮して析出する固体を酢酸エチルにてろ取し、標的化合物 30 mg を白色固体として得た (収率 48%)。

【化278】



$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  
 $\delta$  2.08 (s, 3H), 2.29 (s, 6H), 4.20 (d,  $J$  = 12.2 Hz, 1H), 4.48 (d,  $J$  = 12.2 Hz, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.94 (dd,  $J$  = 4.9, 1.7 Hz, 1H), 7.36 (s, 2H), 7.74 (dd,  $J$  = 7.8, 4.9 Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 8.23 (d,  $J$  = 4.9 Hz, 1H), 8.29 (dd,  $J$  = 7.8, 1.5 Hz

z, 1H), 8.86 (dd, J = 4.9, 1.5 Hz, 1H), 10.49 (s, 1H), 10.56 (s, 1H)

#### 【0385】

##### 【製剤例】

本発明化合物の代表的な製剤例を以下に示す。

##### 1) 錠剤 100mg 中

本発明化合物	1mg
乳糖	66.4mg
トウモロコシデンプン	20mg
カルボキシメチルセルロースカルシウム	6mg
ヒドロキシプロピルセルロース	4mg
ステアリン酸マグネシウム	0.6mg

#### 【0386】

上記処方 of 錠剤に、コーティング剤（例えば、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、マクロゴール、シリコーン樹脂等の通常のコーティング剤）2mg を用いてコーティングを施し、目的とするコーティング錠を得る。また、本発明化合物ならびに添加物の種類および量を適宜変更することにより、所望の錠剤を得ることができる。

#### 【0387】

##### 2) カプセル剤

##### 処方2 150mg 中

本発明化合物	5mg
乳糖	145mg

#### 【0388】

本発明化合物と乳糖の混合比を適宜変更することにより、所望のカプセル剤を得ることができる。

#### 【0389】

##### 3) 点眼剤

##### 処方3 100mL 中

本発明化合物	100mg
塩化ナトリウム	900mg
ポリソルベート80	200mg
水酸化ナトリウム	適量
塩酸	適量
滅菌精製水	適量

#### 【0390】

本発明化合物ならびに添加物の種類および量を適宜変更することにより、所望の点眼剤を得ることができる。

#### 【0391】

##### 【薬理試験】

##### 1. 血管新生阻害効果の評価試験

薬物の血管新生阻害効果を評価する汎用される方法の一つとして、VEGF 誘発HUV EC 増殖反応評価系を用いた細胞増殖阻害作用試験がCancer Res., 59, 99-106 (1999) に報告されている。そこで、前記文献記載の方法に準じて、本発明化合物の細胞増殖阻害作用試験を行い、その細胞増殖阻害率を算出して、それを指標に本発明化合物の血管新生阻害効果を評価した。

#### 【0392】

##### （被験化合物溶液の調製）

被験化合物をジメチルスルホキシド（以下、DMSO）に溶解し、得られた溶液を市販のリン酸緩衝溶液（以下、PBS）で希釈し、20μg/mL の被験化合物溶液を調製する。

### 【0393】

(H U V E C 懸濁液の調製)

H U V E C を 0.5% ウシ胎児血清 (以下、F B S) 含有 F 1 2 K 培地に懸濁し、 $2 \times 10^4$  c e l l s / m L の H U V E C 懸濁液を調製する。

### 【0394】

(V E G F 溶液の調製)

V E G F を 0.1% ウシ血清アルブミン含有 P B S に溶解し、得られた溶液を 0.5% F B S 含有 F 1 2 K 培地で希釈し、 $400$  n g / m L の V E G F 溶液を調製する。

### 【0395】

(試験方法および測定方法)

1) I 型コラーゲンでコートした 96 穴プレートの各穴に H U V E C 懸濁液を  $100 \mu$  L ずつ播種した ( $1$  穴あたり  $2 \times 10^3$  c e l l s)。

2) 播種 1 日後、被験化合物溶液を 1 穴あたり  $5 \mu$  L ずつ添加した。

3) 被験化合物溶液の添加 1 時間後、V E G F 溶液を 1 穴あたり  $5 \mu$  L ずつ添加した。

4) V E G F 溶液の添加 3 日後、W S T - 8 アッセイ試薬 (同仁化学) を 1 穴あたり  $10 \mu$  L ずつ添加した。

5) 3 時間後、吸光光度計 (マルチラベルカウンター A R V O) に前記プレートを装着して、 $450$  n m における各穴懸濁液 (以下、被験化合物懸濁液) の吸光度を測定した。

6) 被験化合物溶液に代えて 1.0% D M S O を使用し、他は前記 1 ~ 5) と同じ方法で試験を行い、その結果をコントロールとした。

尚、前記の各試験工程間は、全てインキュベータ内にて、 $37^{\circ}\text{C}$ 、5%二酸化炭素、95%酸素の条件下で、インキュベーションを行った。

### 【0396】

(細胞増殖阻害率の算出)

以下に示す計算式から、血管新生阻害効果の指標となる細胞増殖阻害率 (%) を算出した。

【計算式】

細胞増殖阻害率 (%)

$$= 100 - \{ (\text{被験化合物懸濁液の吸光度} - A) / (\text{コントロールの吸光度} - A) \} \times 100$$

A: 細胞懸濁液 (細胞 + 培地) のみの吸光度

### 【0397】

(試験結果および考察)

試験結果の一例として、被験化合物 (化合物 1-1、化合物 1-2、化合物 1-3、化合物 1-4、化合物 1-5、化合物 1-6、化合物 1-10、化合物 1-11、化合物 1-20、化合物 2-1、化合物 2-2、化合物 2-3、化合物 2-4、化合物 2-5、化合物 2-6、化合物 2-7、化合物 2-24、化合物 3-1、化合物 3-2、化合物 3-3、化合物 3-4、化合物 3-5、化合物 3-6、化合物 3-7、化合物 3-8、化合物 3-9、化合物 3-10、化合物 3-13、化合物 3-20、化合物 3-21、化合物 3-28、化合物 4-1、化合物 4-2、化合物 4-3、化合物 4-4、化合物 4-5、化合物 4-6、化合物 4-10、化合物 4-11、化合物 4-12、化合物 4-22、化合物 4-37、化合物 4-42、化合物 4-44、化合物 4-56、化合物 4-57、化合物 5-1、化合物 5-2、化合物 5-3、化合物 6-1、化合物 8-1、化合物 9-1、化合物 10-3、化合物 11-2、化合物 12-2) の細胞増殖阻害率 (%) を表 1 に示す。

【表 1】

化合物	細胞増殖阻害率 (%)	化合物	細胞増殖阻害率 (%)
1-1	97	3-20	100
1-2	100	3-21	100
1-3	99	3-28	100
1-4	100	4-1	100
1-5	90	4-2	100
1-6	100	4-3	100
1-10	94	4-4	100
1-11	96	4-5	100
1-20	100	4-6	100
2-1	100	4-10	100
2-2	100	4-11	93
2-3	100	4-12	100
2-4	99	4-22	97
2-5	95	4-37	100
2-6	100	4-42	100
2-7	52	4-44	85
2-24	88	4-56	99
3-1	100	4-57	100
3-2	97	5-1	100
3-3	100	5-2	100
3-4	100	5-3	100
3-5	96	6-1	100
3-6	100	8-1	100
3-7	96	9-1	100
3-8	100	10-3	100
3-9	100	11-2	100
3-10	97	12-2	100
3-13	100		

表 1 に示されるとおり、本発明化合物は優れた細胞増殖阻害作用を示した。よって、本発明化合物は優れた血管新生阻害効果を有する。



【書類名】 要約書

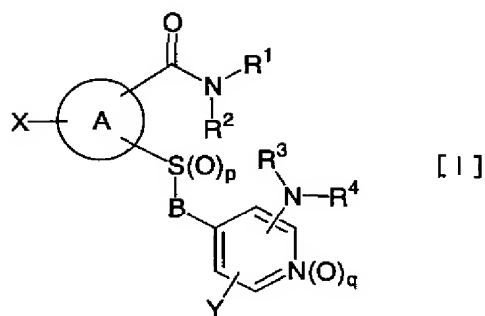
【要約】

【課題】 医薬として有用な置換又は無置換アミノ基を導入した4-ピリジルアルキルチオ基を有する新規環式化合物又はその塩を提供する。

【解決手段】

式【I】の化合物又はその塩は、血管新生が関与する疾患の治療剤として有用。環Aはベンゼン環、又はシクロアルカン環と縮合していてもよい芳香族複素五又は六員環を、Bはアルキレン基を、 $R^1$ と $R^2$ はH、(置換)アリール基、(置換)複素環基等を、 $R^3$ と $R^4$ はH、(置換)アルキル基、(置換)シクロアルキル基、 $-Z-R^5$ 等を、 $R^5$ は(置換)アルキル基、(置換)アリール基、(置換)複素環基等を、XとYはH等を、Zは $-CO-$ 、 $-COO-$ 、 $-CONR^6-$ 、 $-SO_2-$ 等を、 $R^6$ はH等を、pは0、1又は2を、qは0又は1をそれぞれ示す。

【化1】



【選択図】 なし

## 出願人履歴

0 0 0 1 7 7 6 3 4

19900806

新規登録

大阪府大阪市東淀川区下新庄3丁目9番19号

参天製薬株式会社